In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful





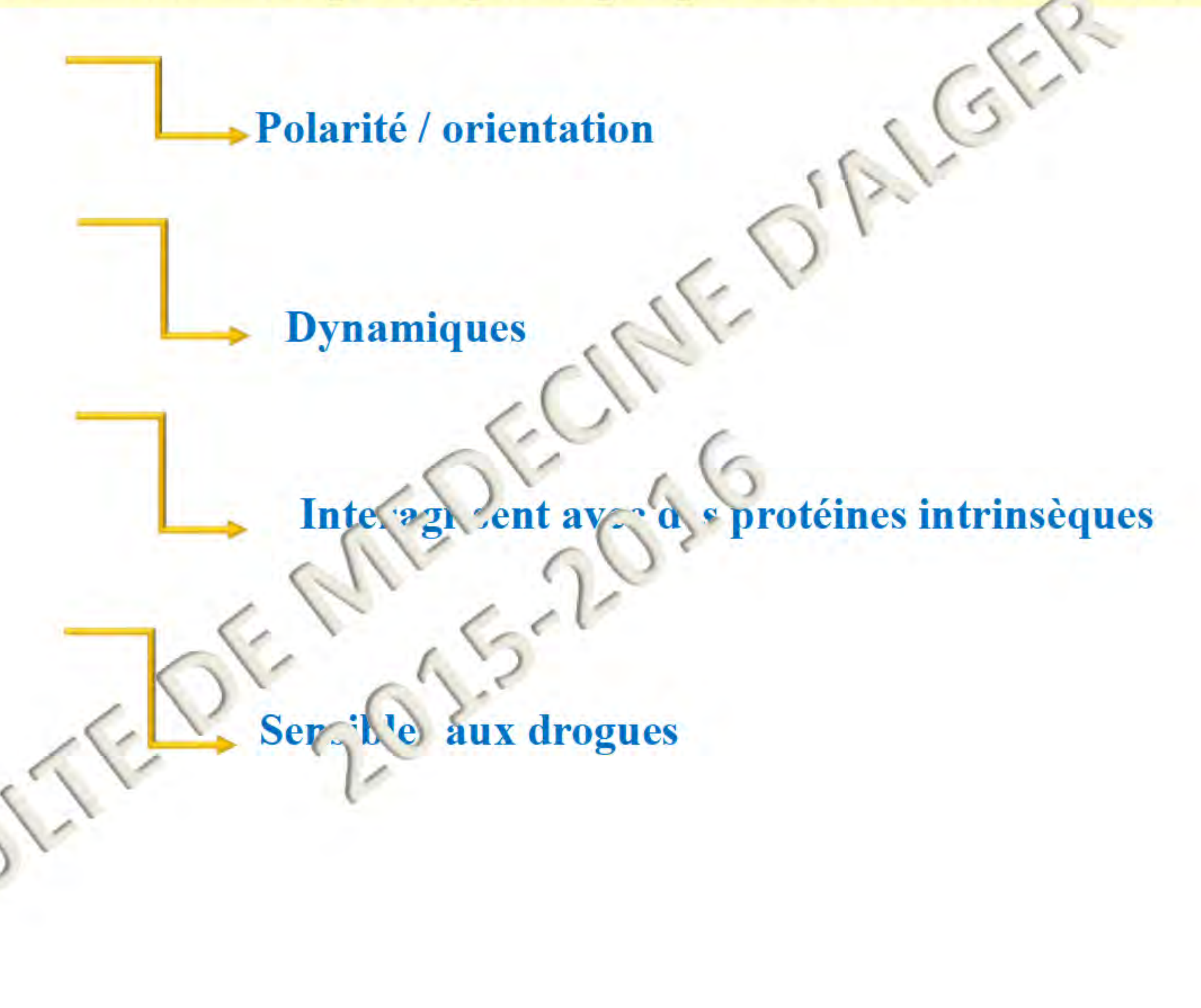








Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

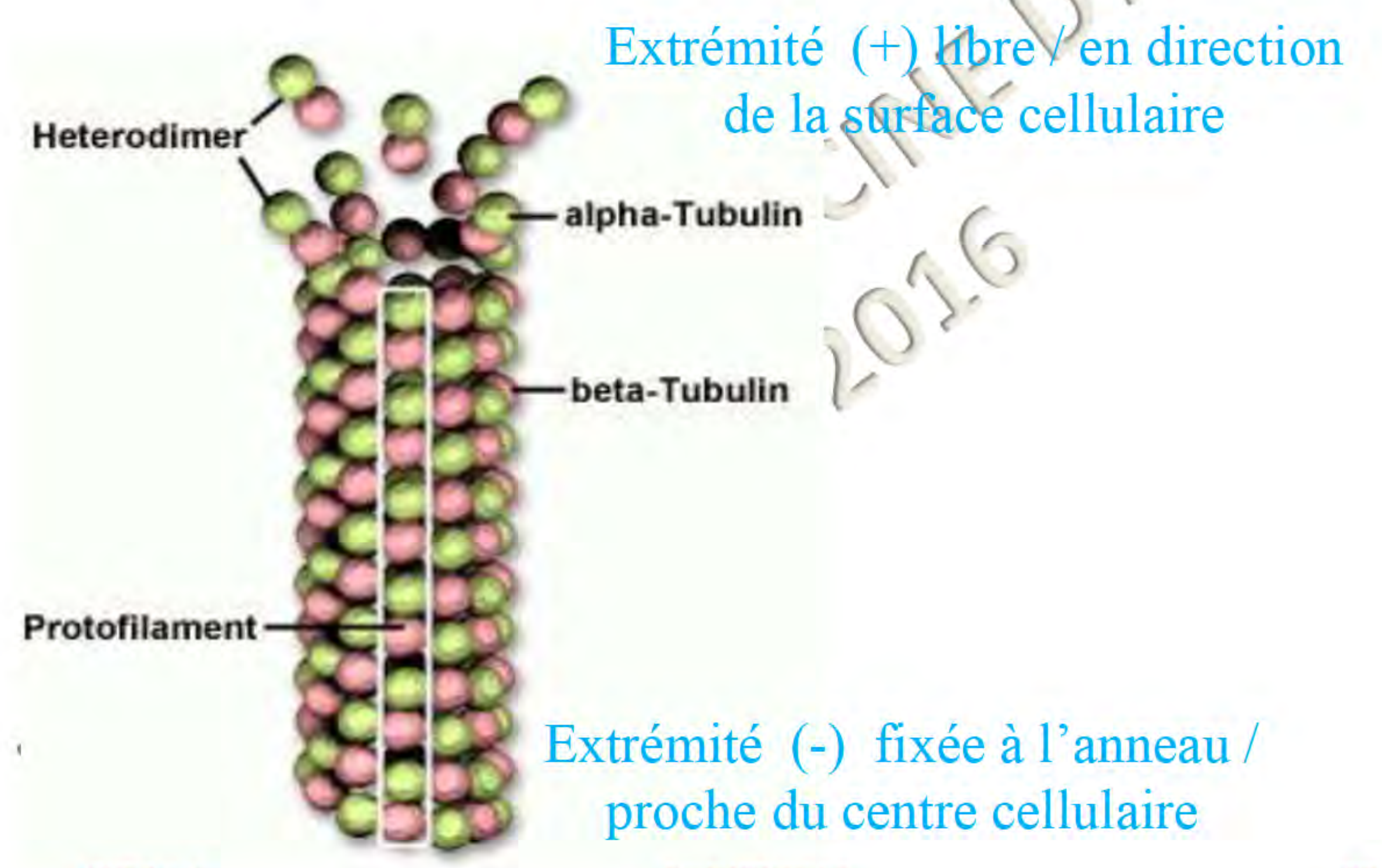


- Polarité / orientation
- Dynamiques
- Interagissent avec des protéines intrinsèques
- Sensibles aux drogues

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Polarité / orientation

le MT formé présente deux extremités



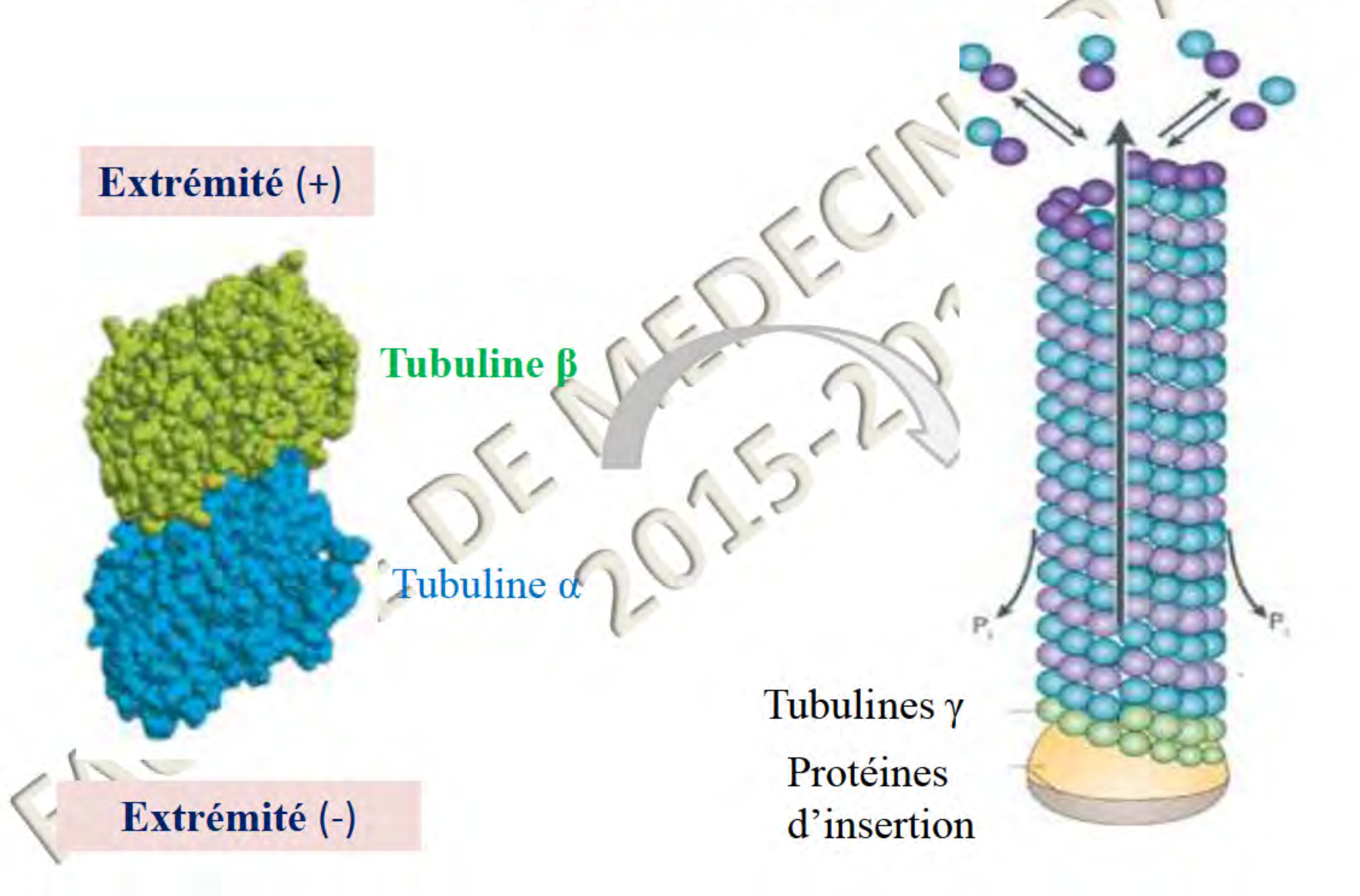
Extrémité (+) libre / en direction de la surface cellulaire

Extrémité (-) fixée à l'anneau / proche du centre cellulaire

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Polarité / orientation

La polarité débute dans le dimère de tubulines α β



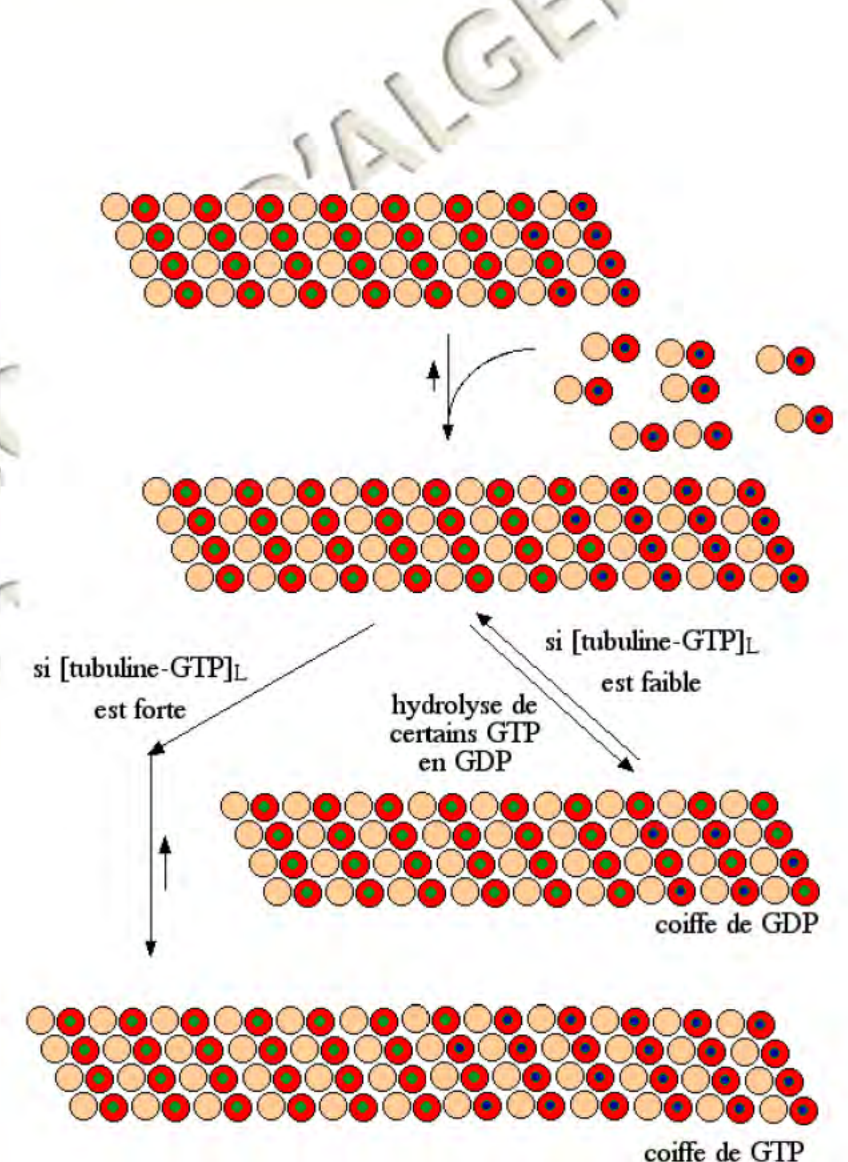
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Polarité / orientation

Dans les protofilaments en croissance, les tubulines β hydrolysent le GTP et deviennent liées au GDP.

Il se différencie deux régions dans le MT:

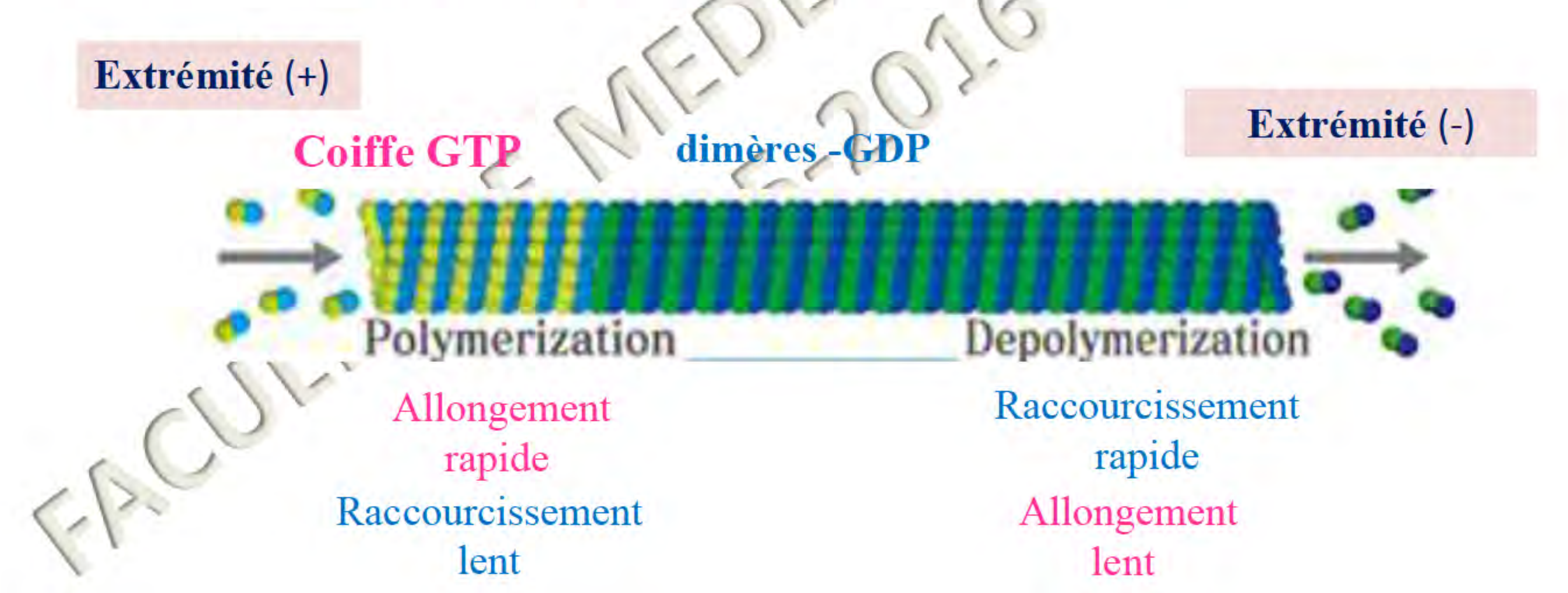
- **le corps –GDP**
- **La coiffe GTP (ou GDP)**



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

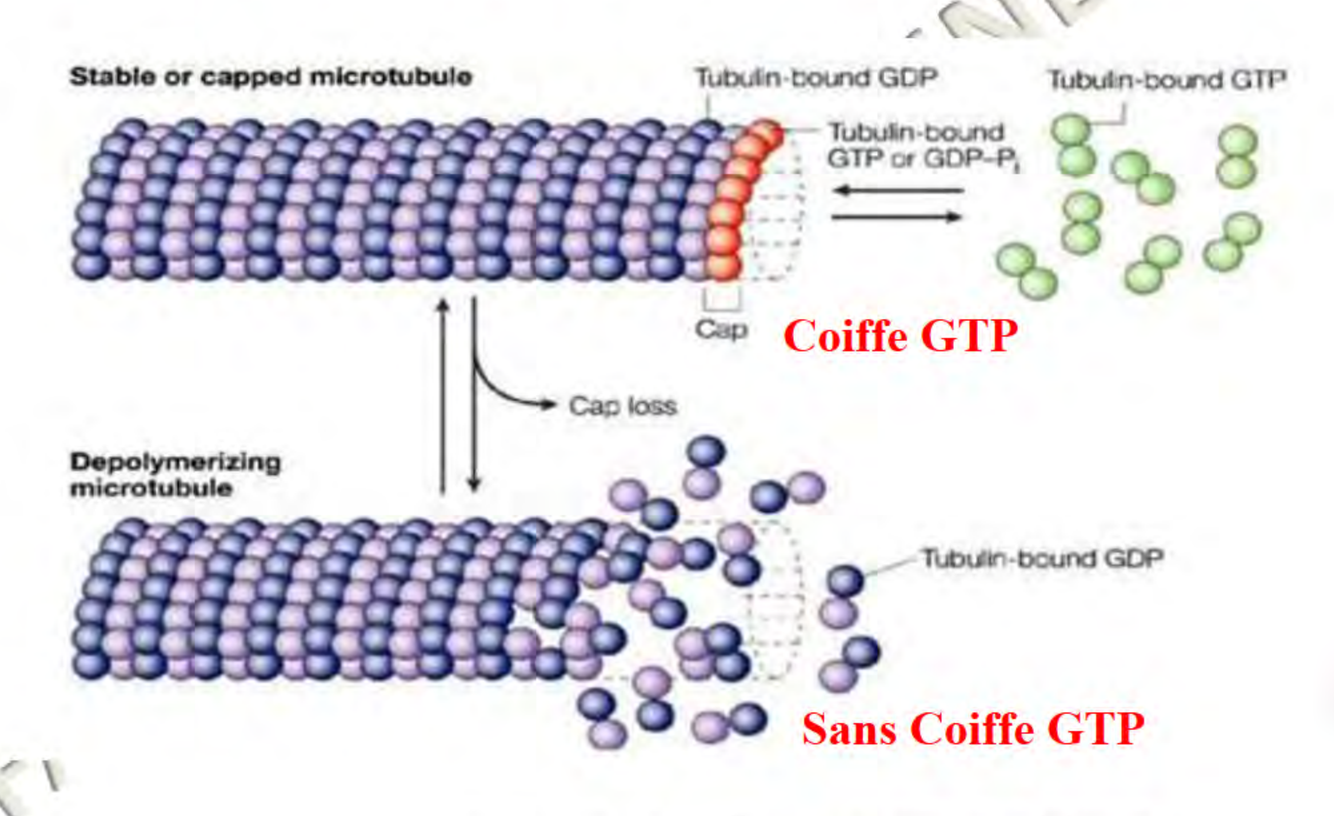
- Les deux extremités du microtubule subissent une **croissance**
- La vitesse de croissance est inégale aux deux extrémités :
  c'est la dynamique du MT



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

La persistance de la coiffe GTP à l'extrémité (+) favorise la polymérisation du MT alors que sa perte (hydrolyse en GDP) entraine la dépolymérisation

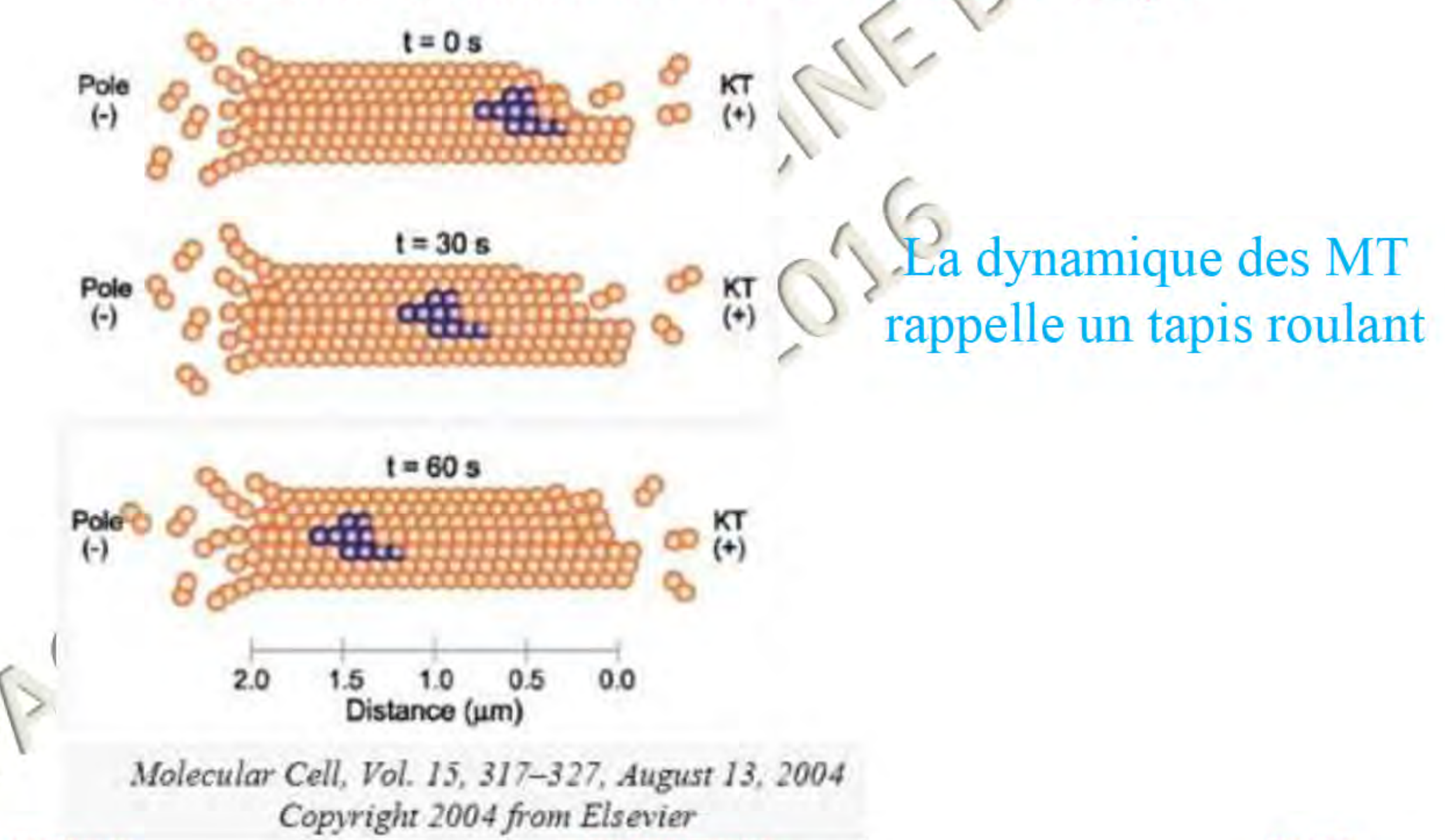


Nature Reviews Cancer **4**; 253-265 (2004)

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

La dynamique est mise en évidence in vitro par marquage de dimères de tubulines et leur suivi dans le temps.

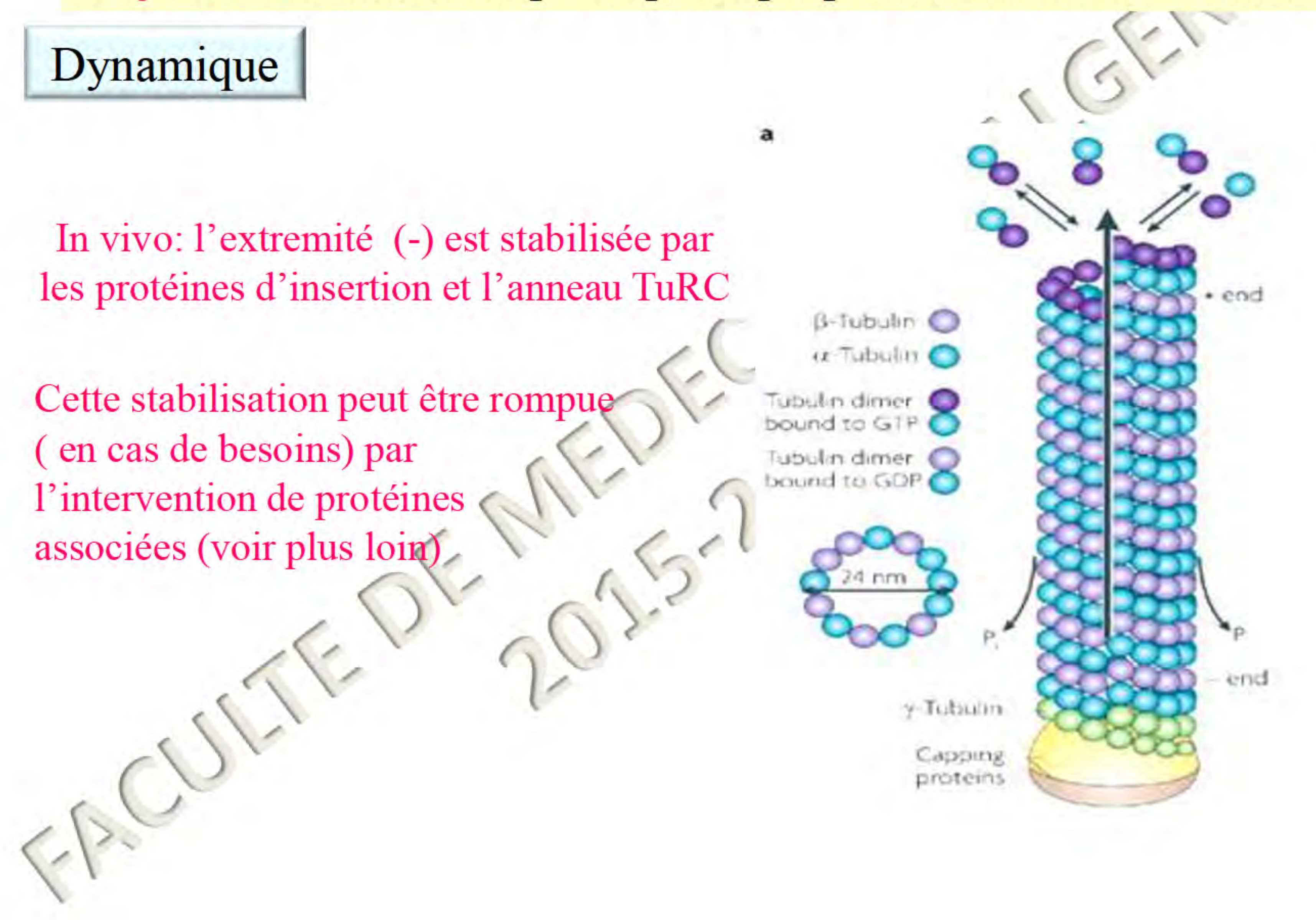


Molecular Cell, Vol. 15, 317–327, August 13, 2004
Copyright 2004 from Elsevier

La dynamique des MT rappelle un tapis roulant

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

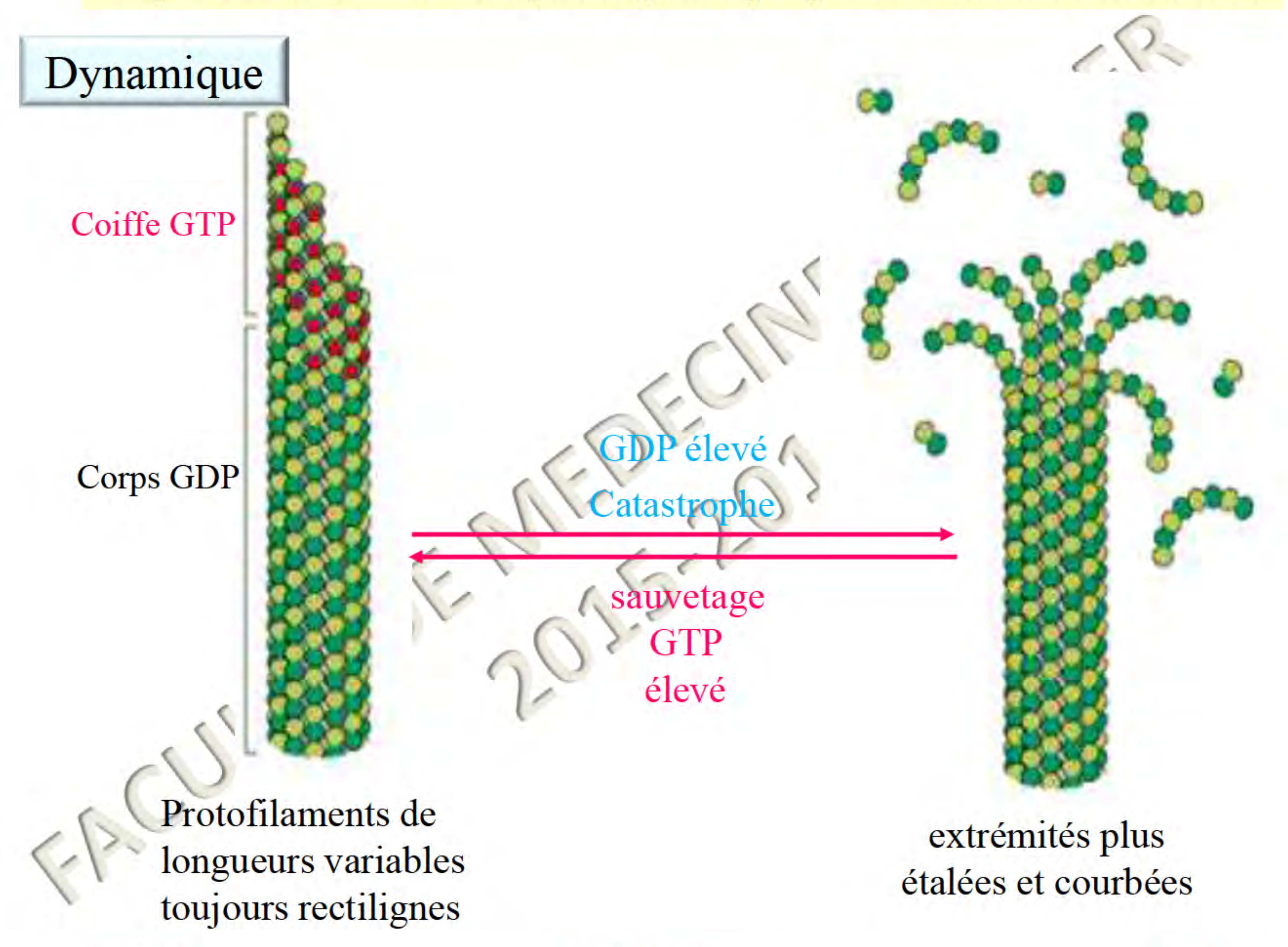
Dynamique



In vivo: l'extremité (-) est stabilisée par les protéines d'insertion et l'anneau TuRC

Cette stabilisation peut être rompue (en cas de besoins) par l'intervention de protéines associées (voir plus loin)

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

La persistance de groupes de tubulines β- GTP dans le corps du microtubule permet son sauvetage



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

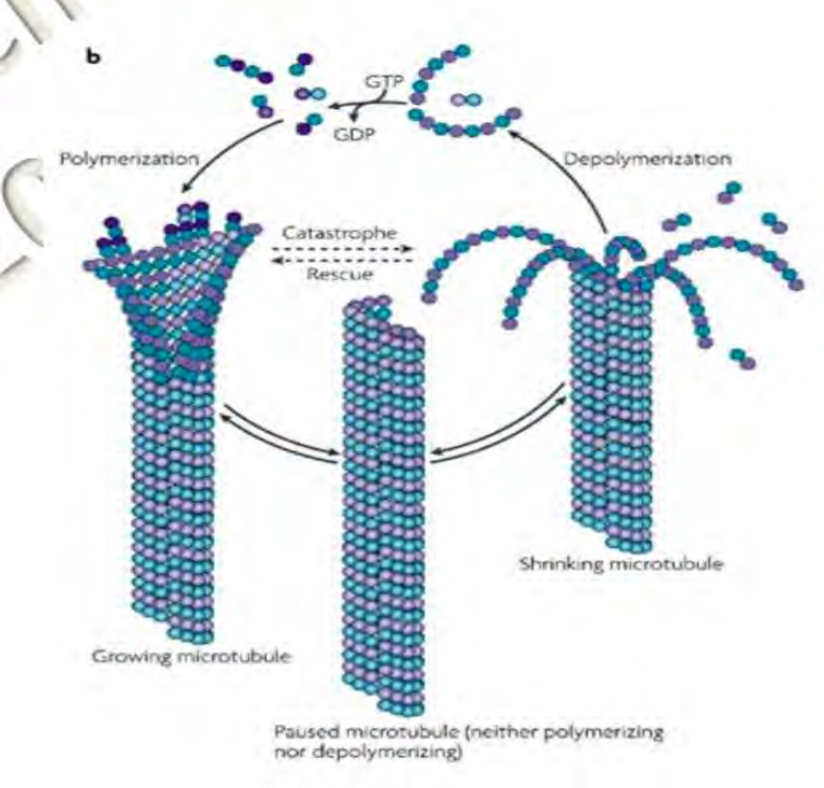
Caractéristiques générales de la dynamique des microtubules

La dynamique est un phénomène cyclique
(voir schéma P14 complément)

Les vitesses de polymérisation et de dépolymérisation sont inégales aux extrémités (+) et (-).

Déterminées par:

- **les coiffes GTP/GDP,**
- **les protéines associés (voir plus loin)**
- **les activités physiologiques de la cellule**



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Dynamique

Visualisation microscopique des MT en dépolymérisation



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

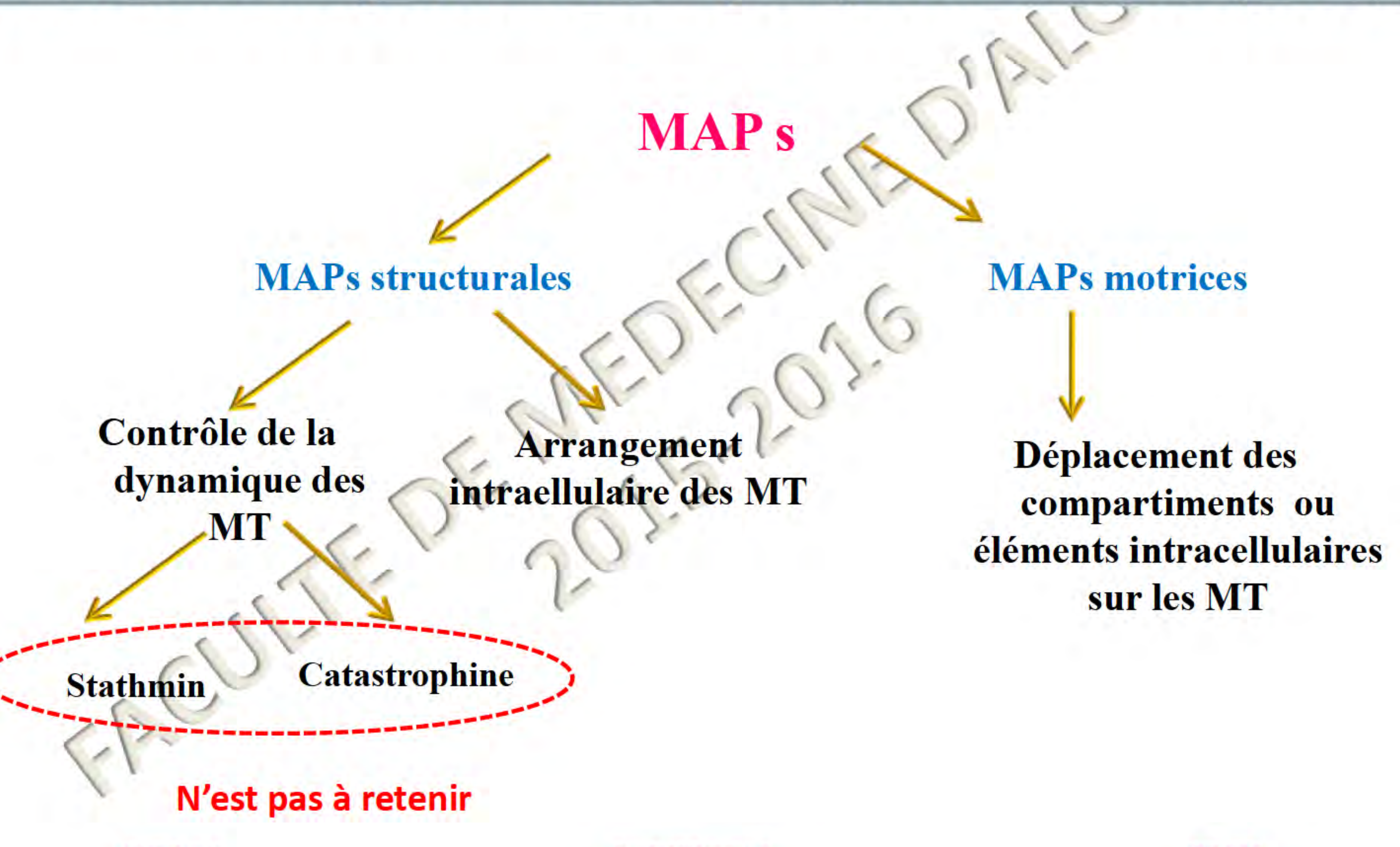
Association aux protéines intrinsèques / protéines associées

Présence de protéines cytosoliques pouvant s'associer aux MT : (MAPs)

- **Contrôler leur dynamique**
- **Déterminer leur arrangement**
- **Intervenir dans le transport intracellulaire**

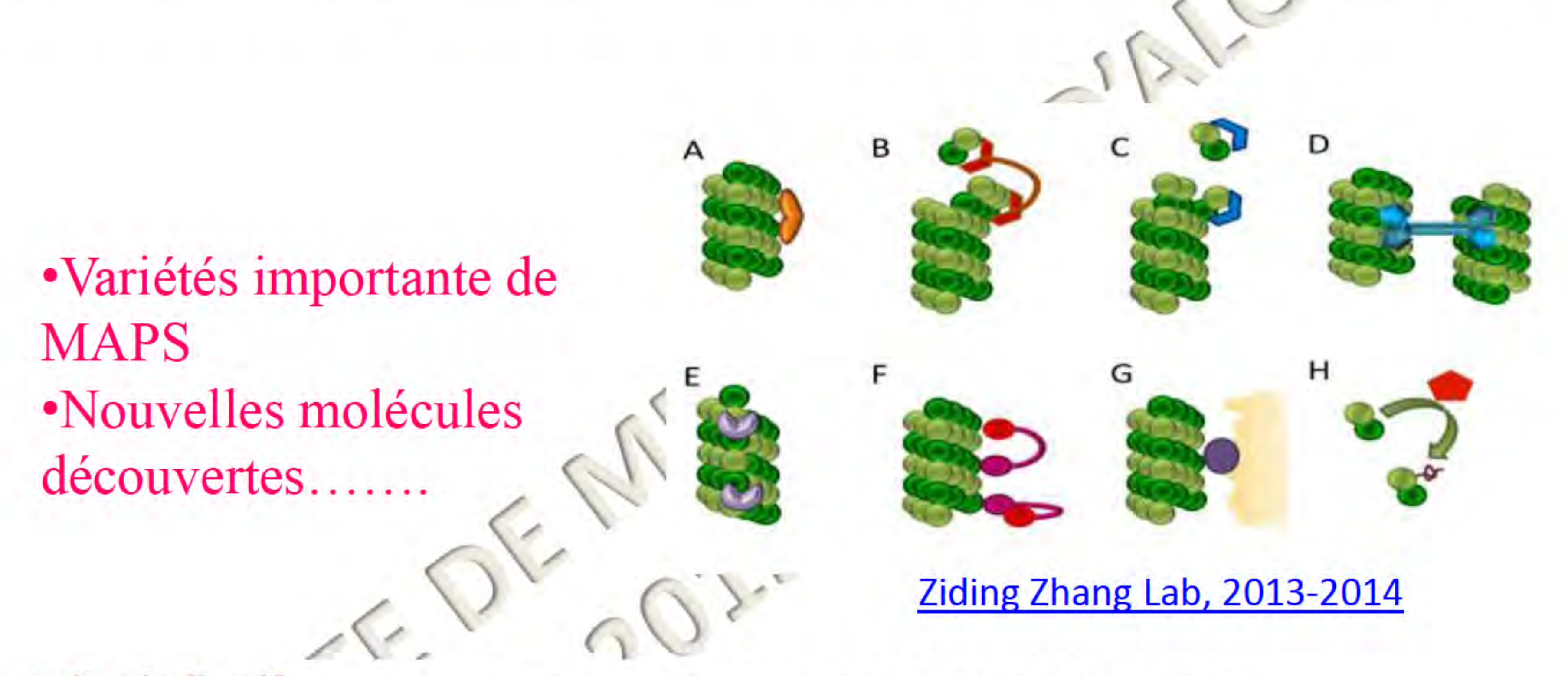
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)



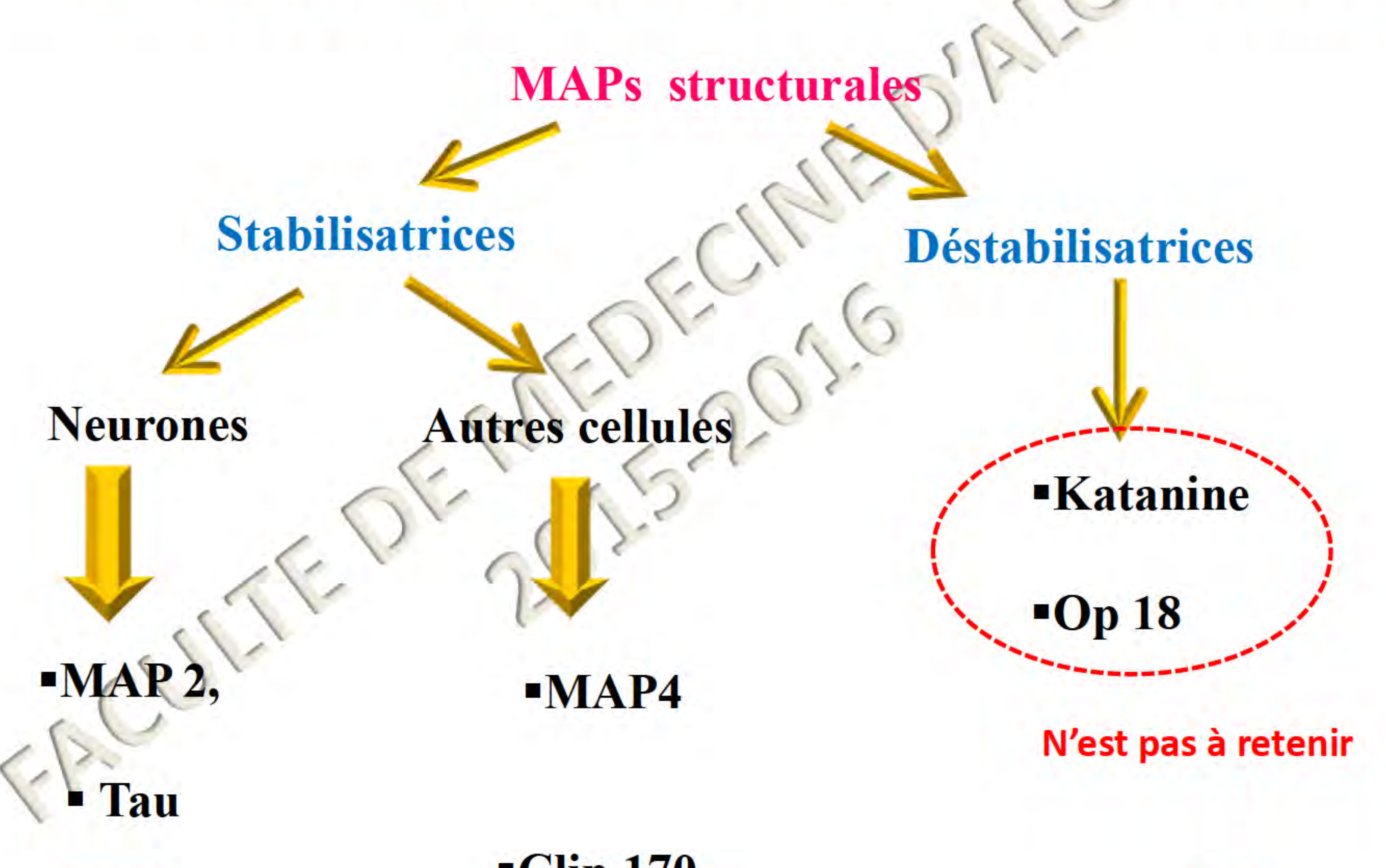
A titre indicatif

Instances of microtubule associated proteins

(A) STOP stabilizes protofilament; (B) XMAP-215 promotes polymerization of α/β-tubulin hetrodimers; (C) Stathmin sequesters tubulin and bends the protofilament; (D) PRC1briges adjacent microtubules, forming a microtubule bundle; (E) EB1 zips the microtubule seam and tracks the plus-end of microtubule; (F) Kinesin walks along the microtubule; (G) GMAP-210 links microtubule and the Golgi network; (H) TTLL1 catalyzes the polyglutamylation of α-tubulins.

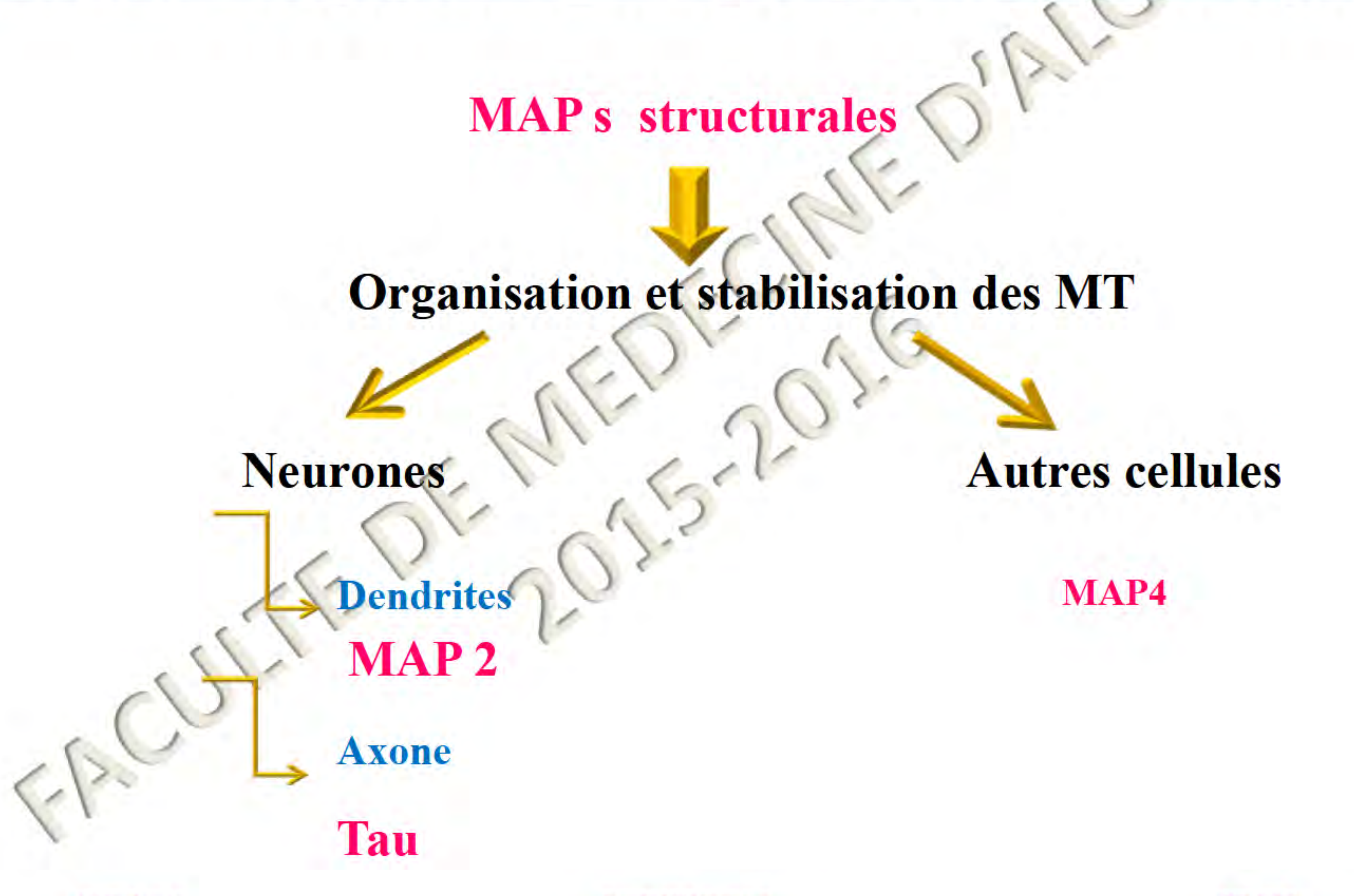
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

MAP s structurales

↓

Maintien de la structure des dictyosomes golgiens

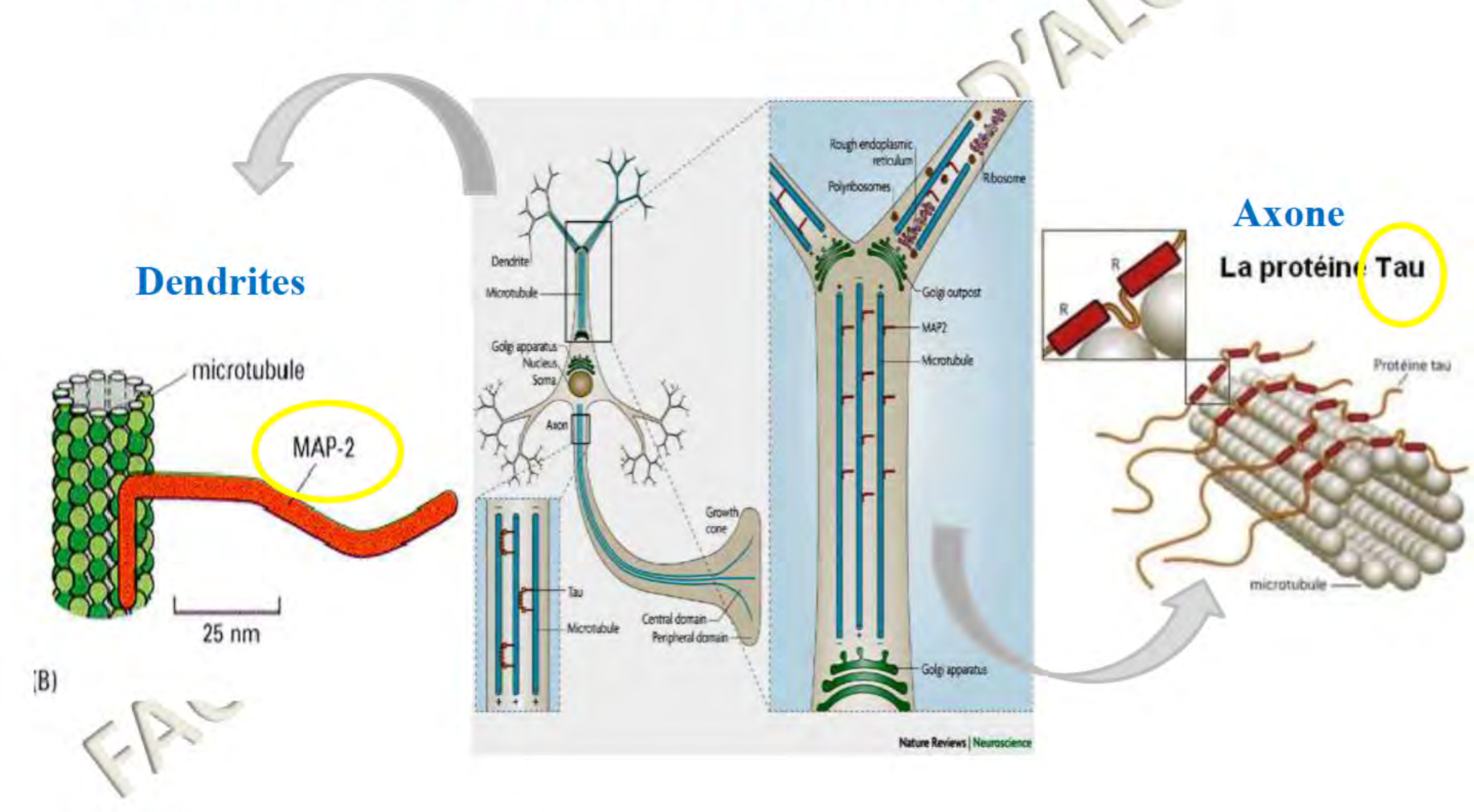
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Strucrure des MAP_2 et Tau (voir P 15 complément)

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Distribution des MAPs dans la cellule nerveuse



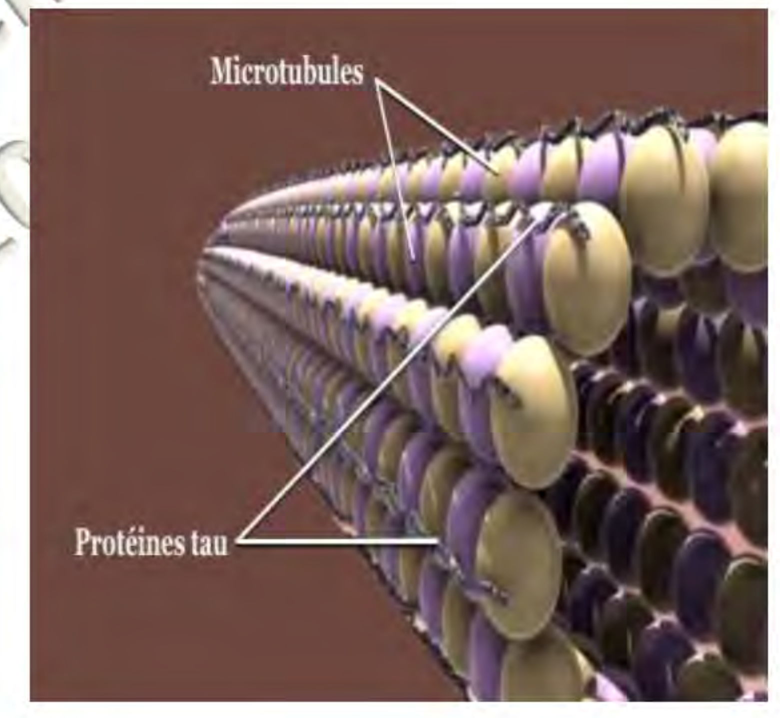
Objectif 5: Donner les **principales** propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Les tau recouvre les monomères de chaque protofilament empêchant sa dépolymérisation

La stabilisation des MT axonaux assure

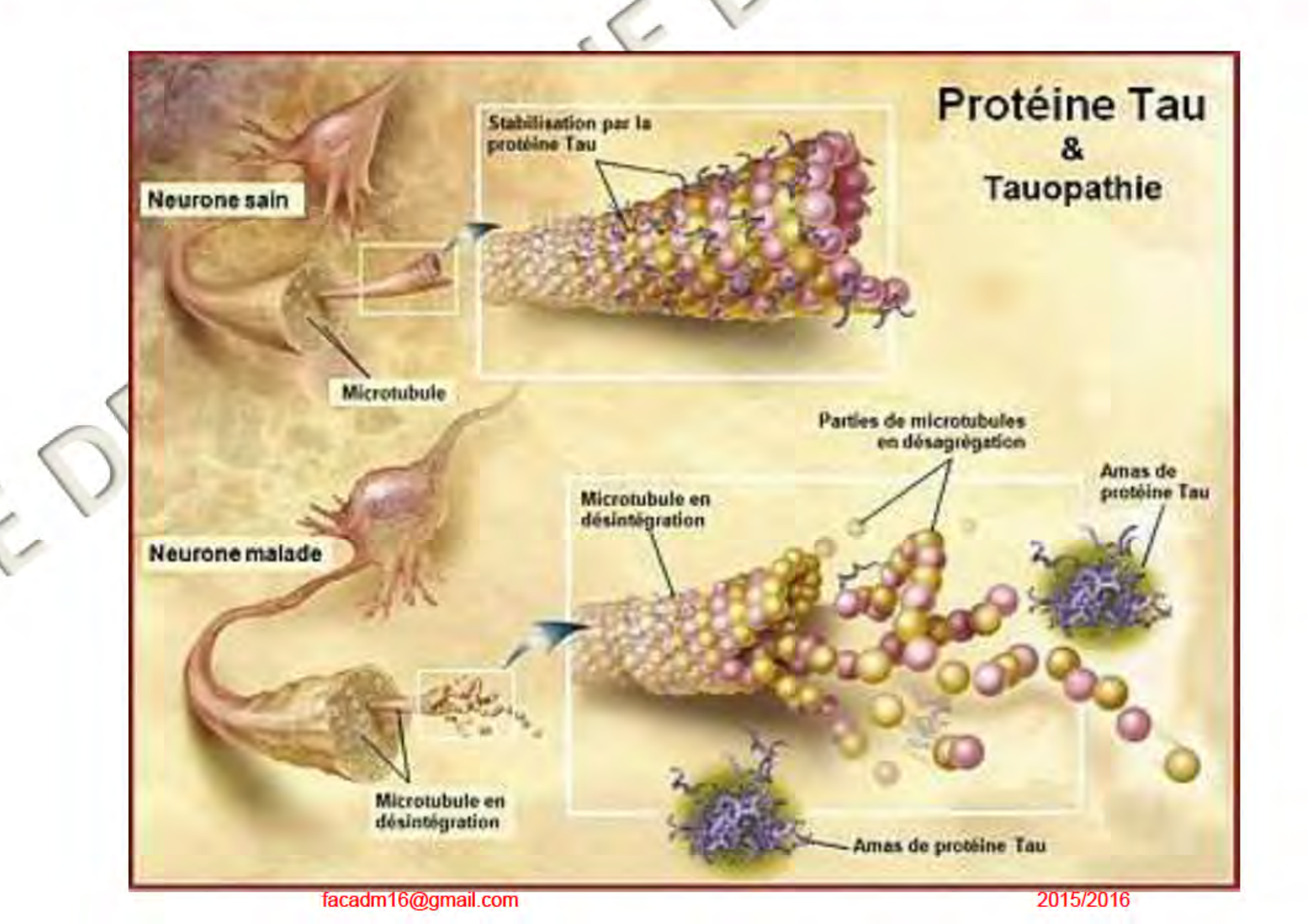
- Le maintien de la longueur de l'axone
- Sa communication synaptique avec un second neurone
- Le transport des vésicules synaptique



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

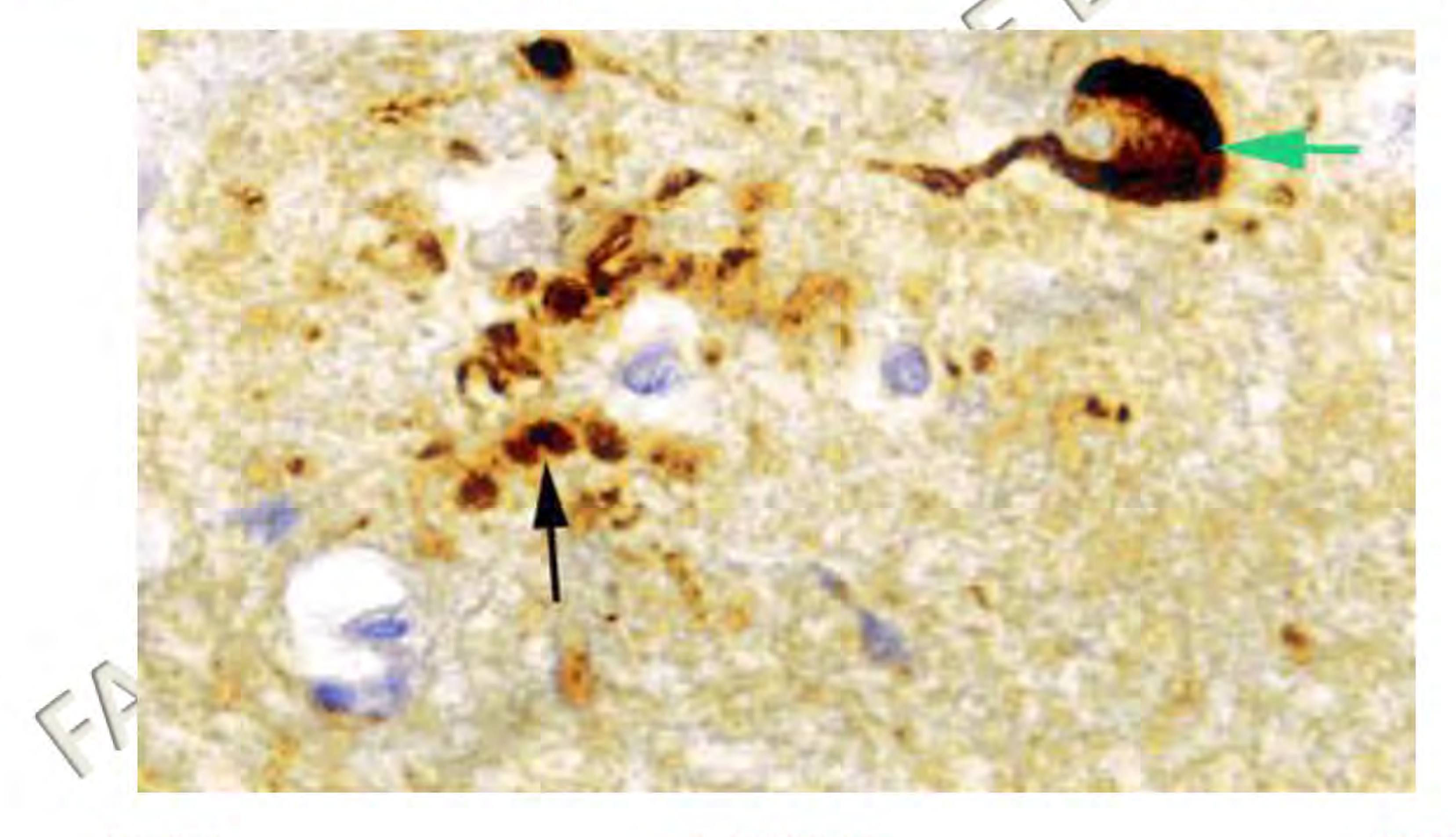
Altération des Tau (par hyperphosphorylation) et atrophie neuronale



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Agrégats de protéines tau hyperphosphorylées dans le tissu neuronal
Seront à l'origine des plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie

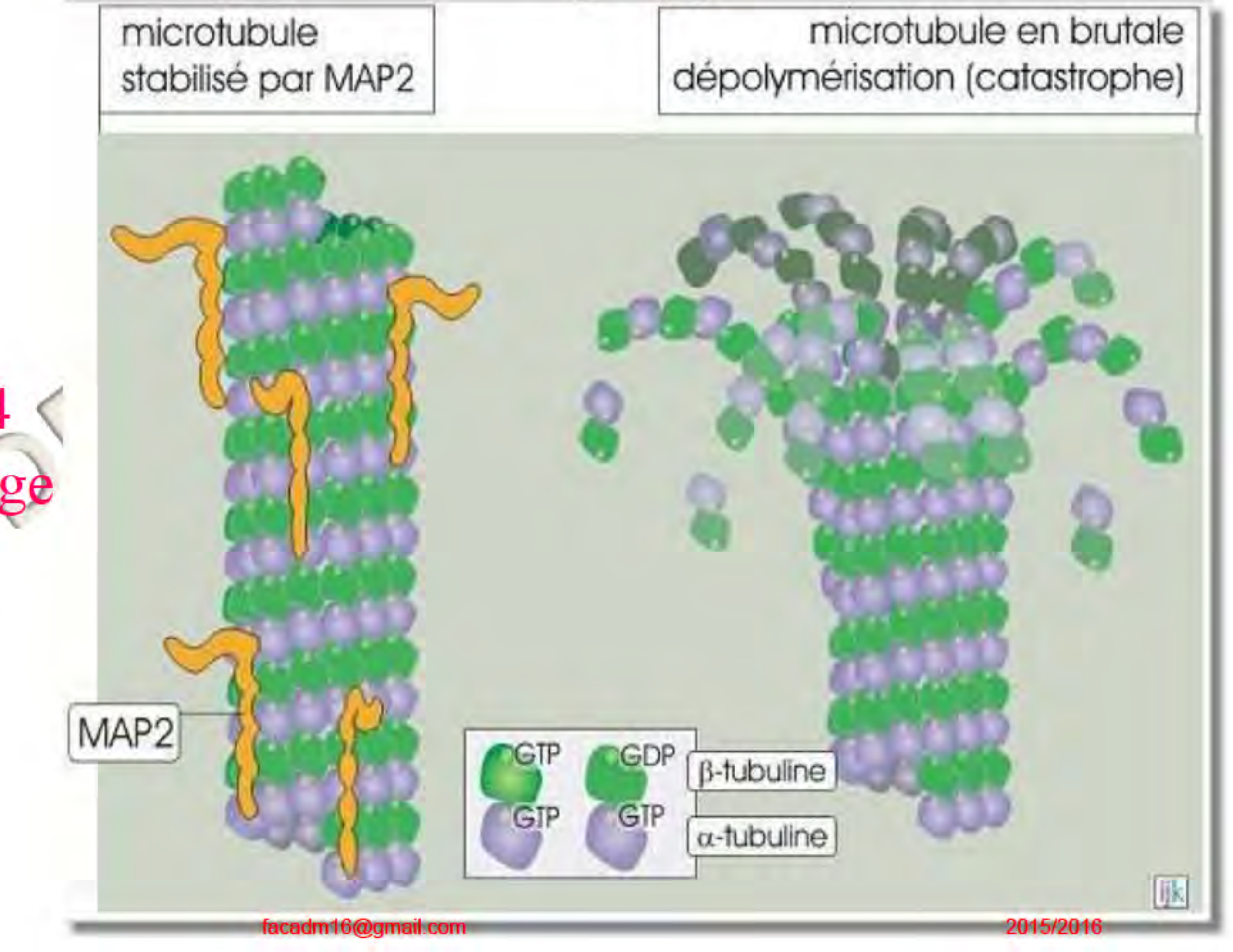


Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Les MAP4 des autres cellules agissent comme les MAP2 des dendritse: stabilisation et agencement des MT en faisceaux

MAP 2 ou MAP4 assurent le sauvetage du MT



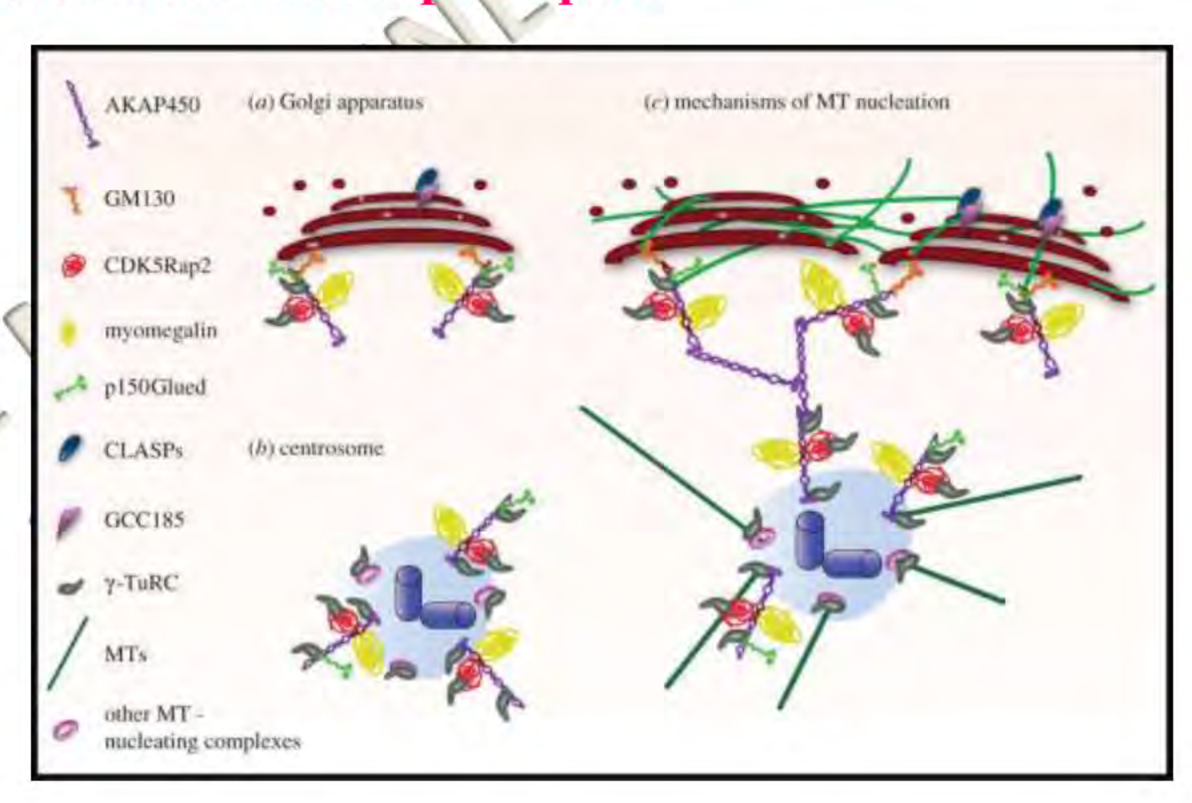
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Le maintien de la structure des saccules golgiens est assuré par des MT associés à des MAPs spécifiques

A titre indicatif

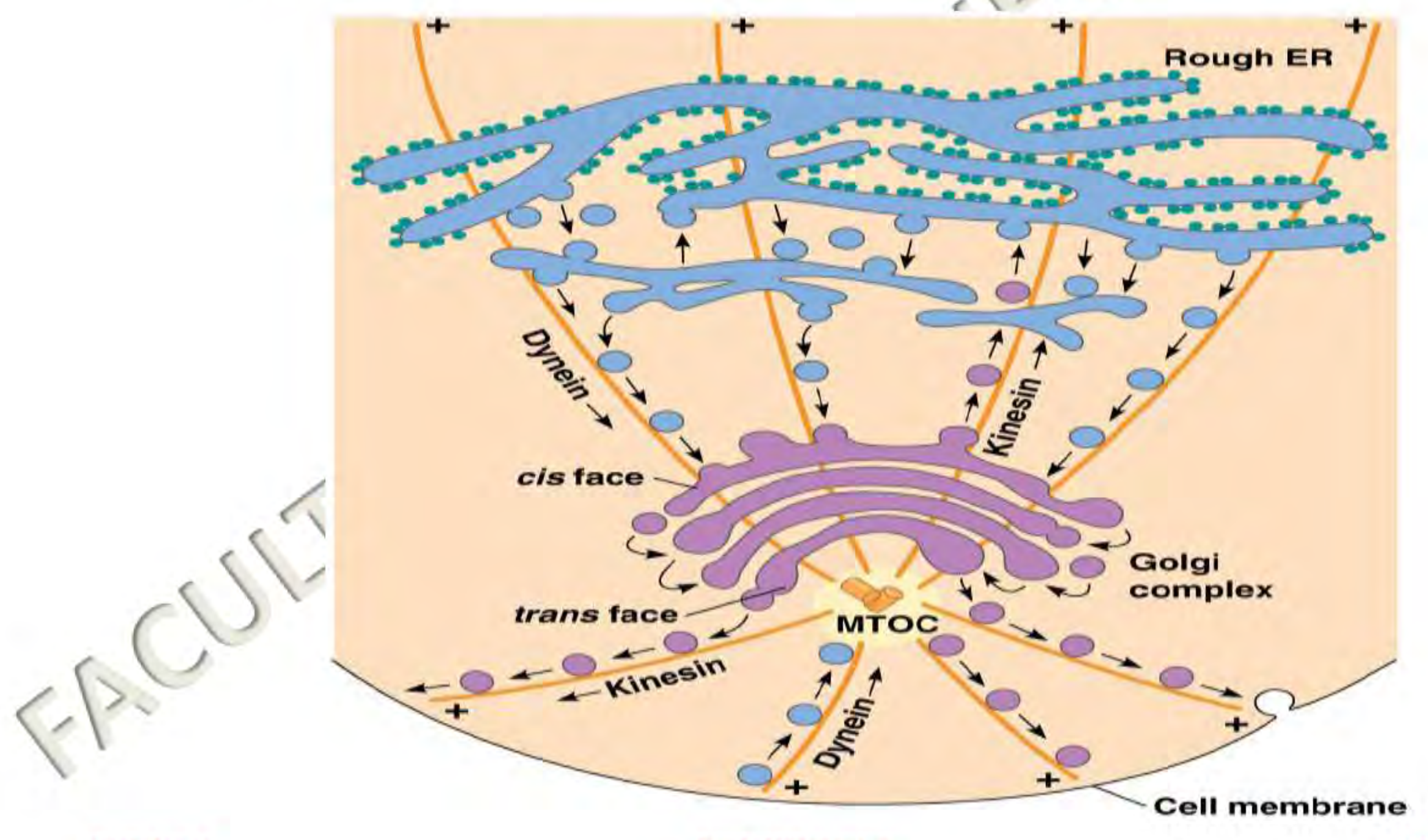
Actuellement, on pense que ces MT auraient leur propre site de nucléation



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

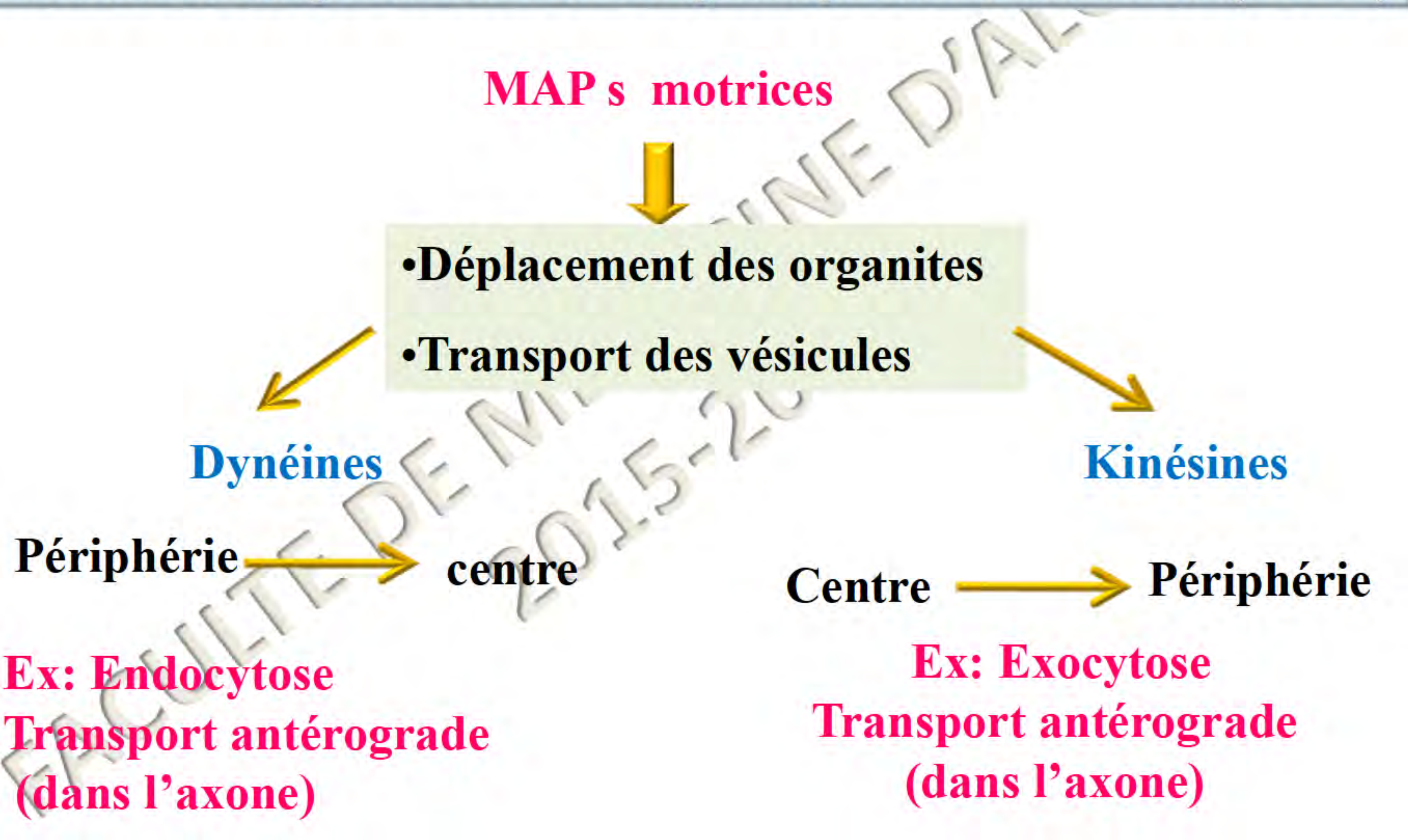
Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

la structure des saccules golgiens est fondamentale dans le trafic vésiculaire
Et dans la fonction de tout le système endomembranaire



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Les MAPs Motrices

Dynéine et Kinésine, protéines à 3 domaines
Tête, queue et domaine intermédiaire

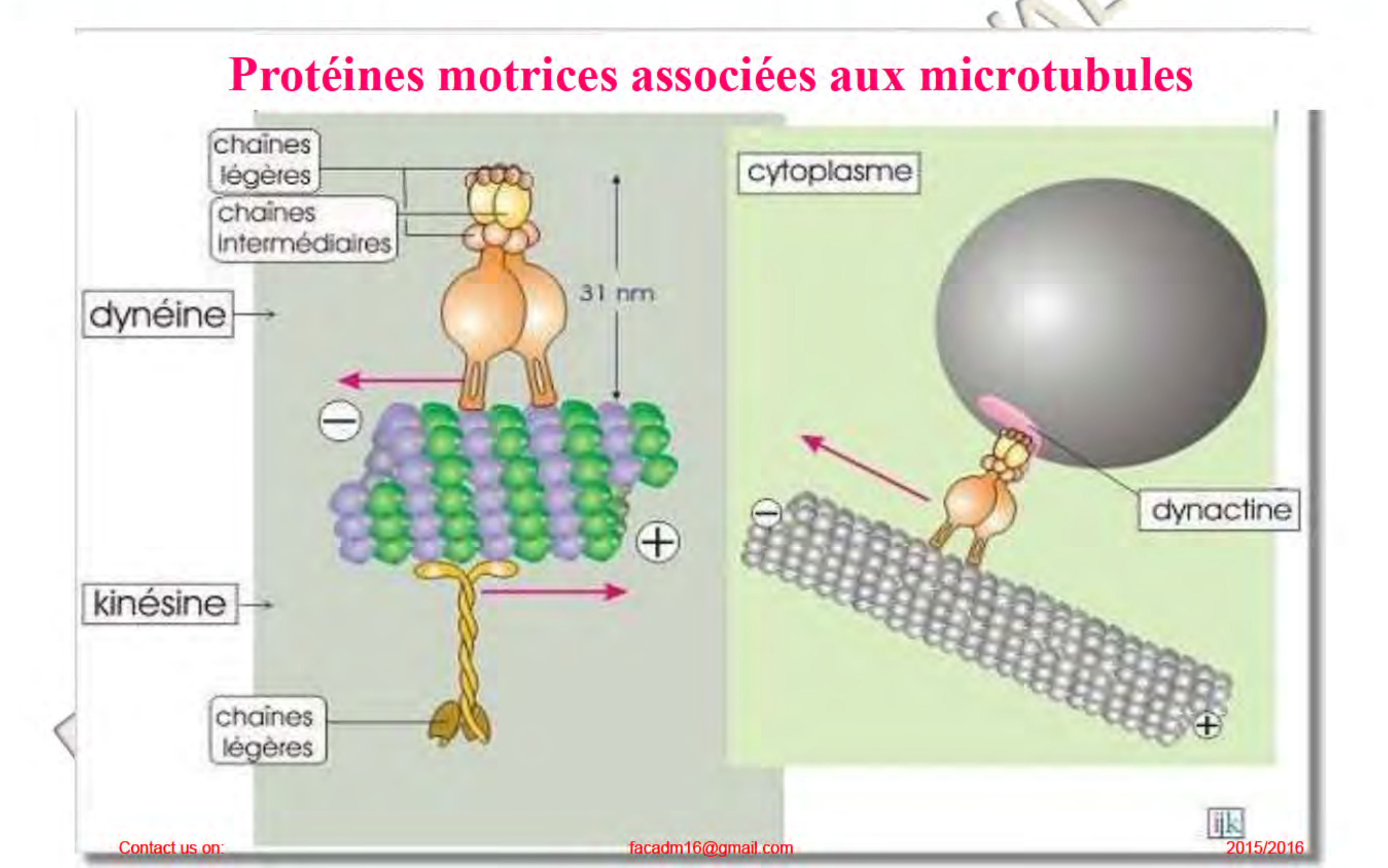
Tête: * site de fixation aux tubulines du MT
* site d'hydrolyse d'ATP

Queue : *fixation à la membrane d'un compartiment ou à un élément cellulaire

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Protéines motrices associées aux microtubules



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

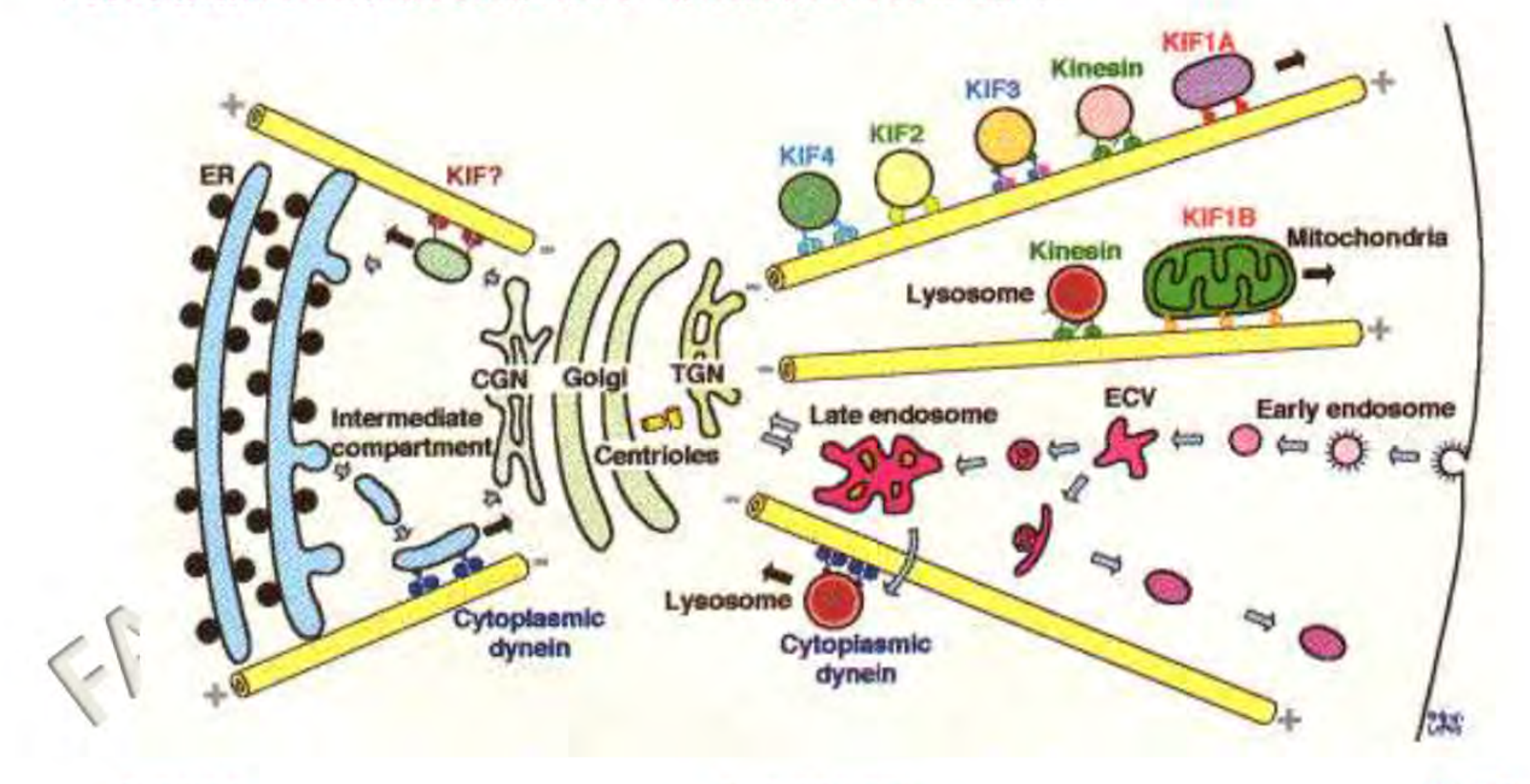
Les MT forment des rails le long desquels sont transportés différents types de cargos (vésicules, ARN, organelles et complexes protéiques grâce à ces moteurs moléculaires: kinésines et dynéines



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

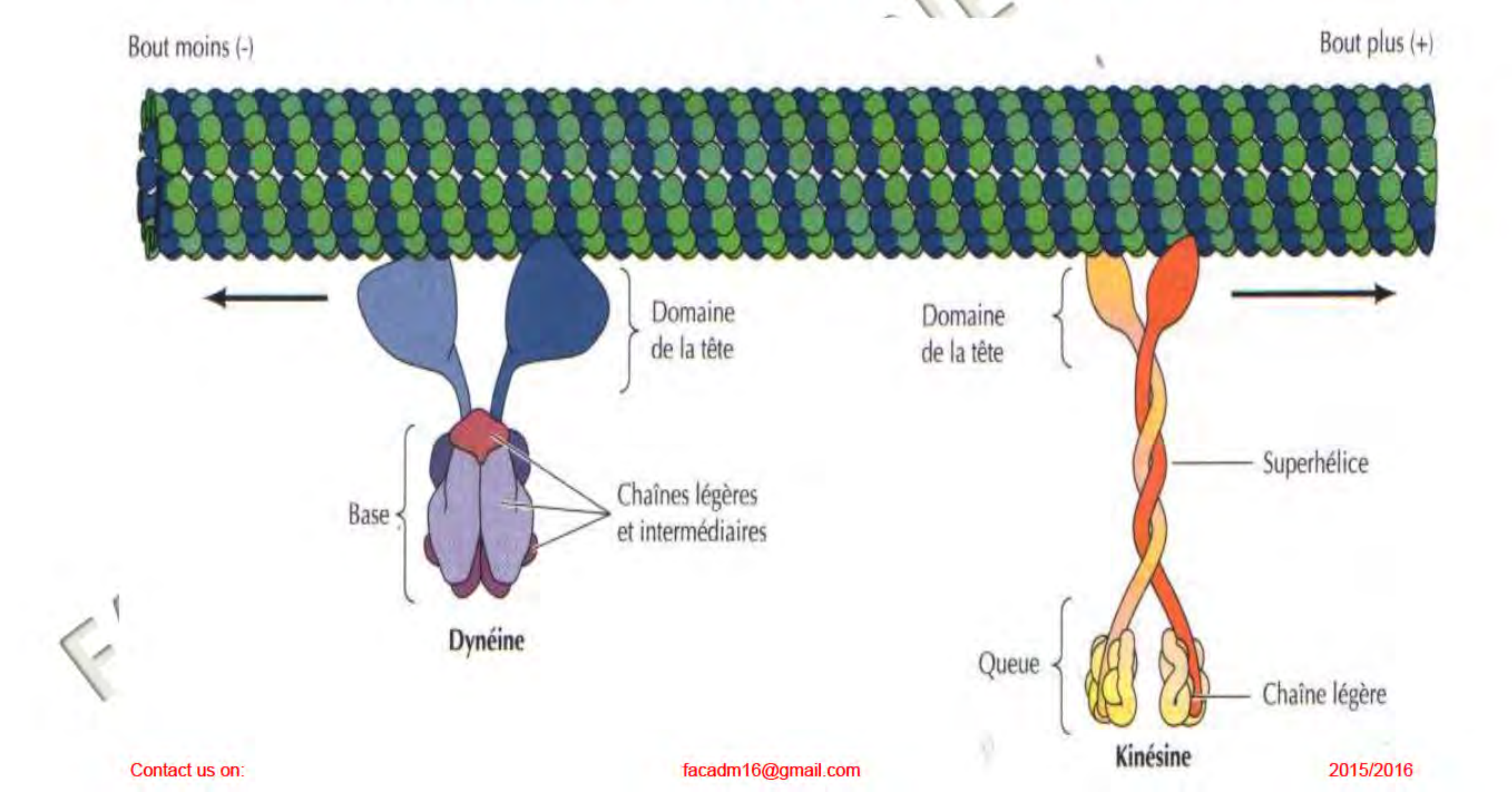
Intervention des MAPs motrices dans le trafic vésiculaire intracellulaire utilisant les MT



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Les MAP motrices constituent des moteurs moléculaires actifs dans des sens opposés le long du MT



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

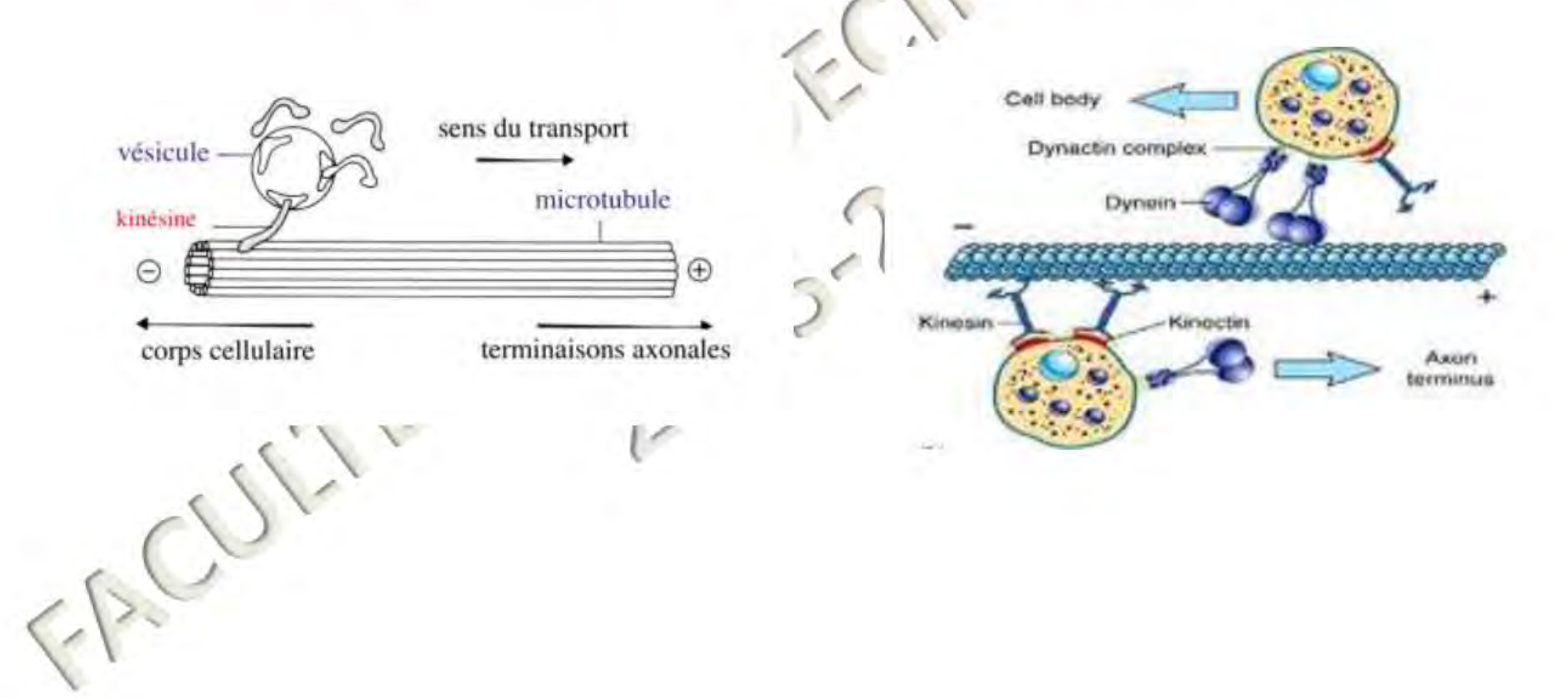
- Les queues des kinesines interagissent avec les membranes des organites par la Kinactine
- Les queues des dynéines intéragissent avec les membranes des organites par la dynactine

(voir complément P 16)

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Différents modèles d'association des kinésines à la membrane vésiculaires sont proposés



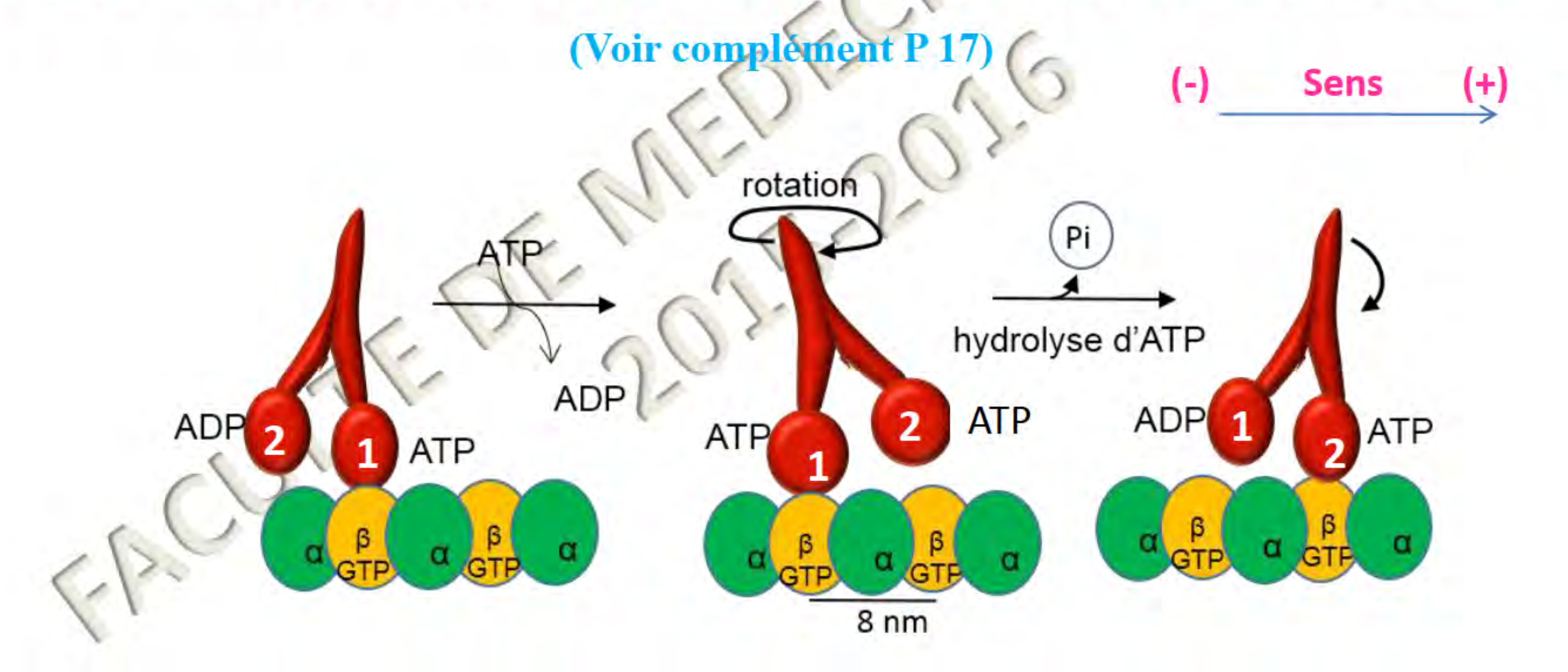
Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Le modèle actuellement admis

Cycle de déplacement d'une tête de kinésine (2) sur les β tubulines

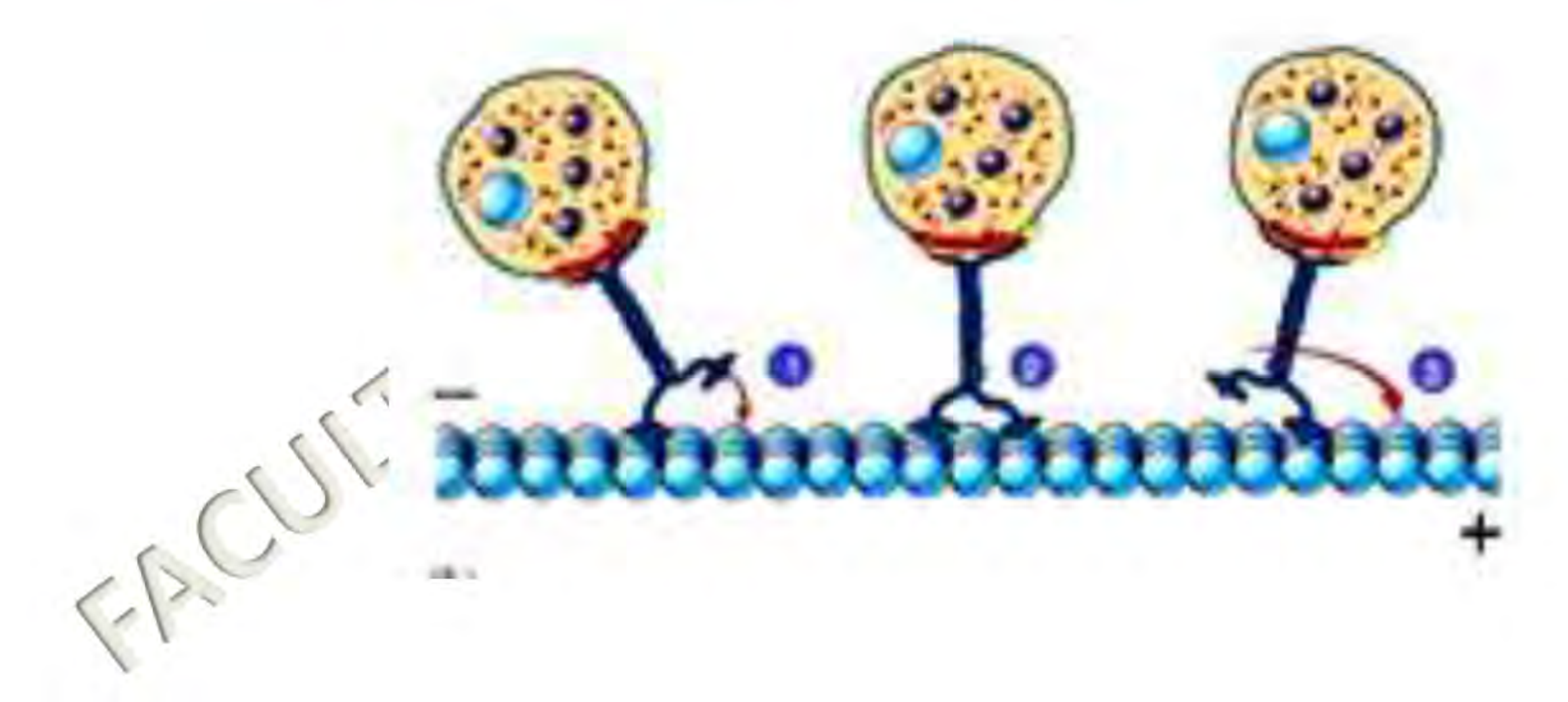
(Voir complément P 17)



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

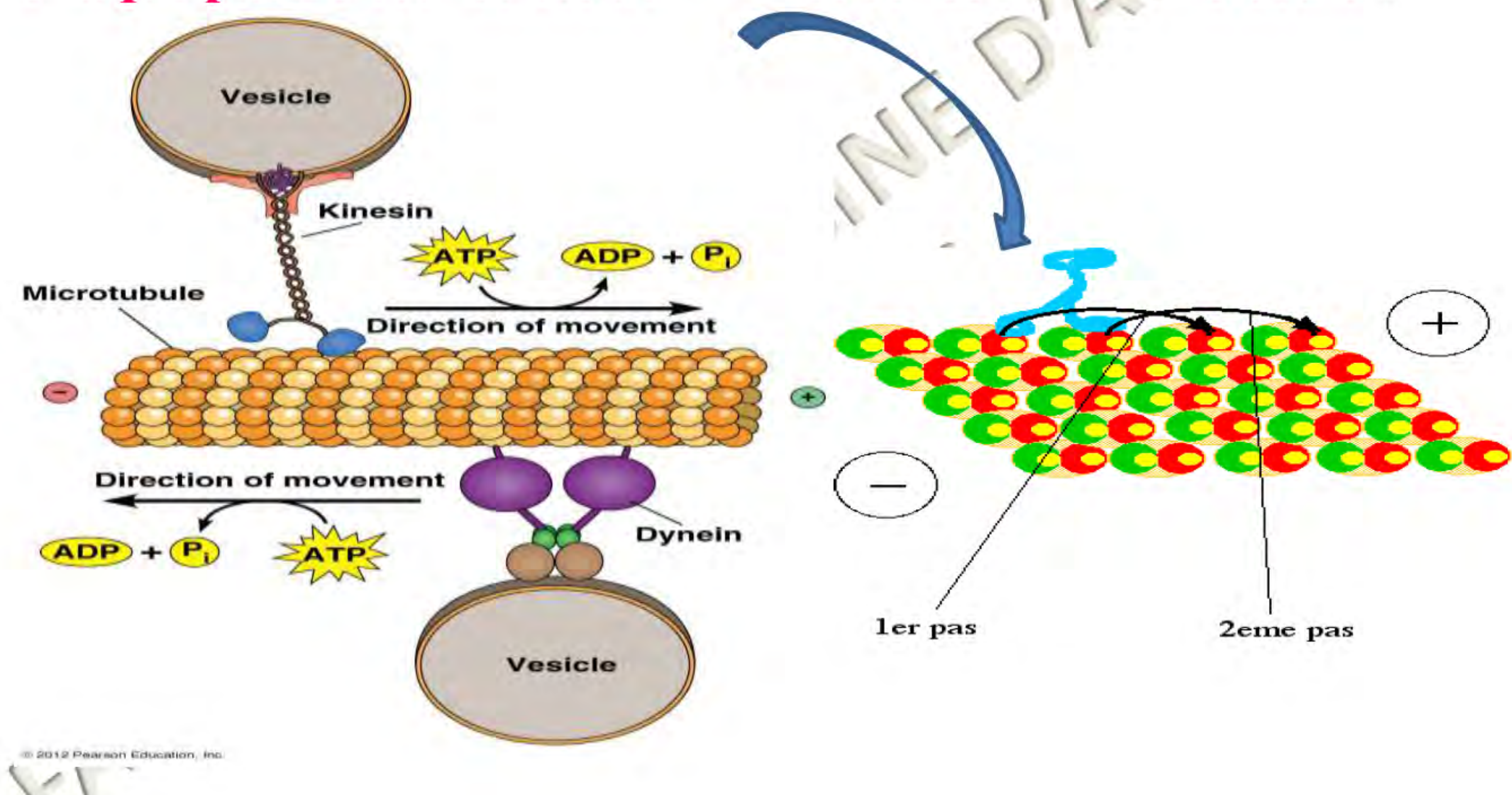
Le déplacement met en jeu une alternance de fixation détachement des têtes une après l'autre



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

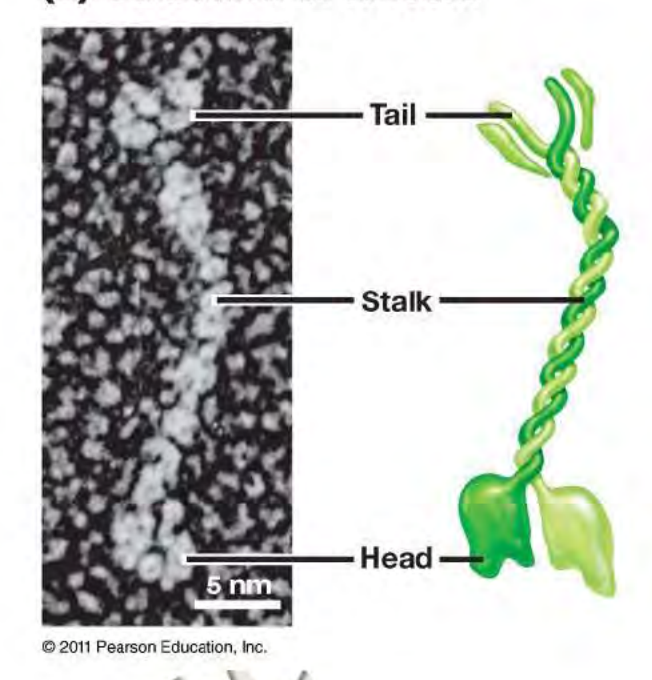
Chaque pas de course est de 8 nm et consomme 1 molécule d'ATP

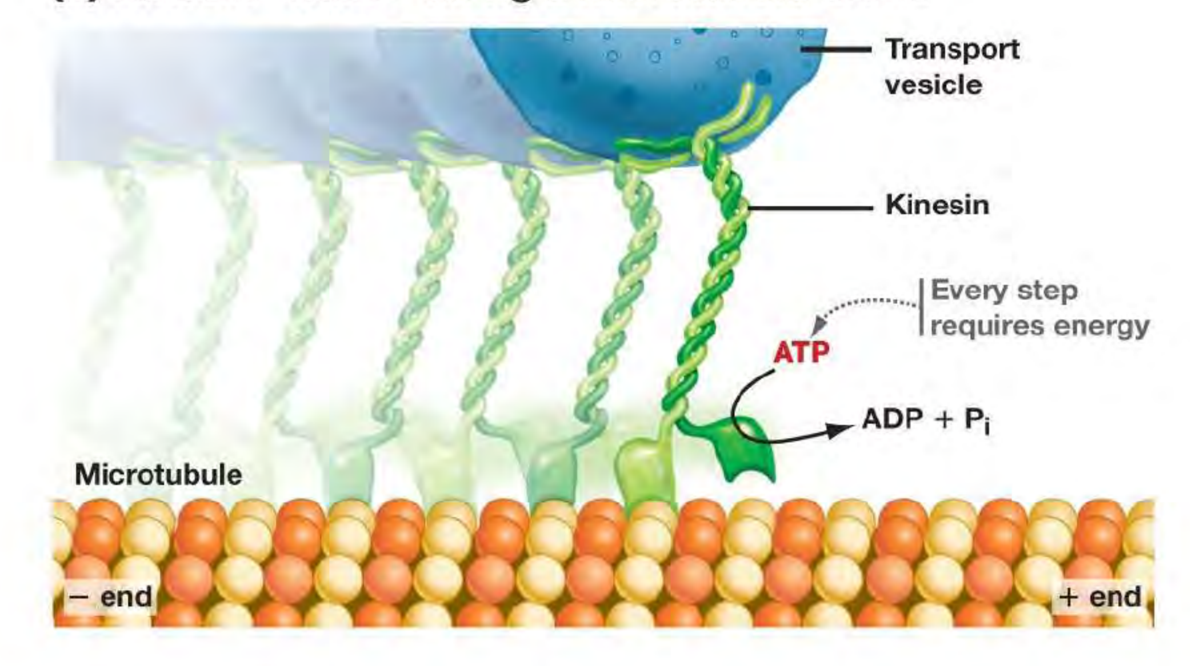


Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Progression du cargo (vésicule) le long du MT

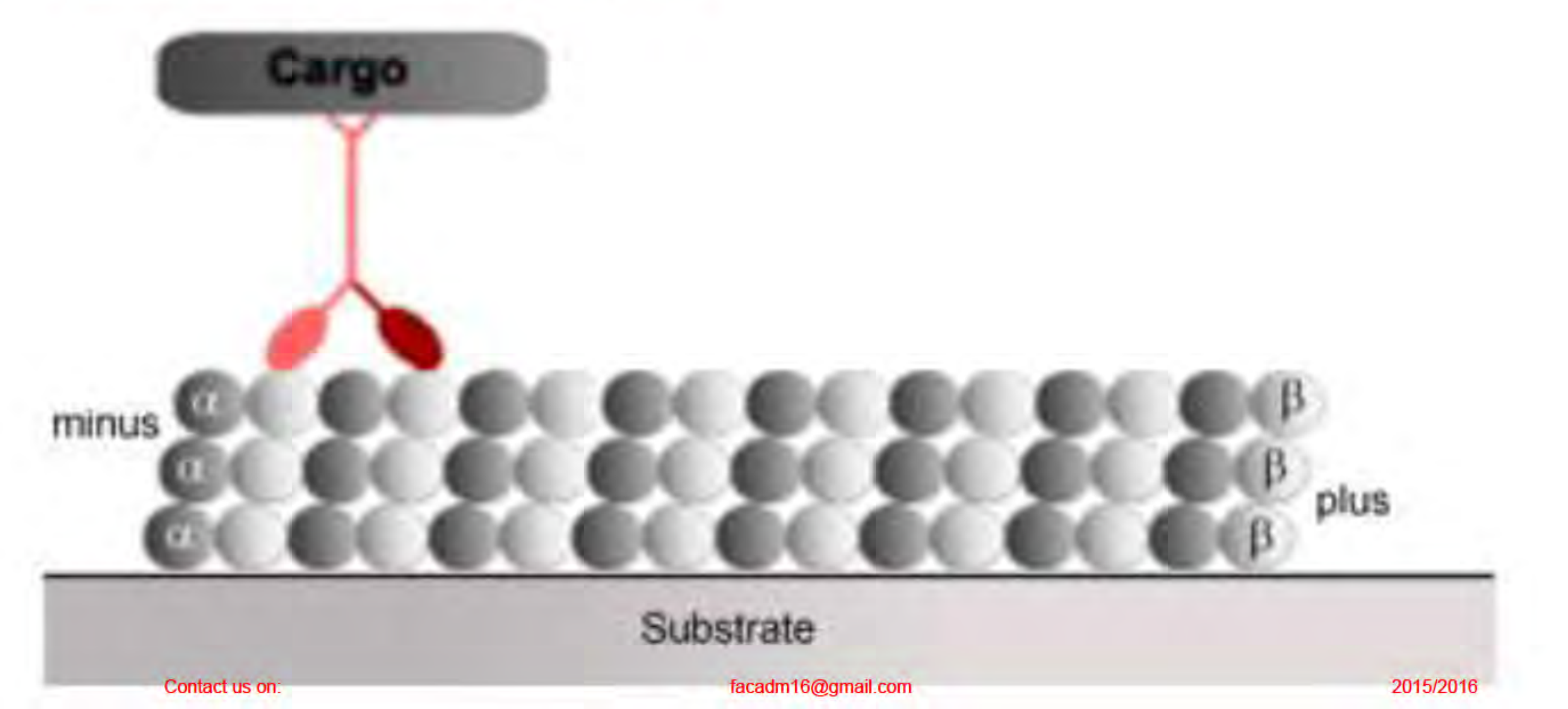




Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

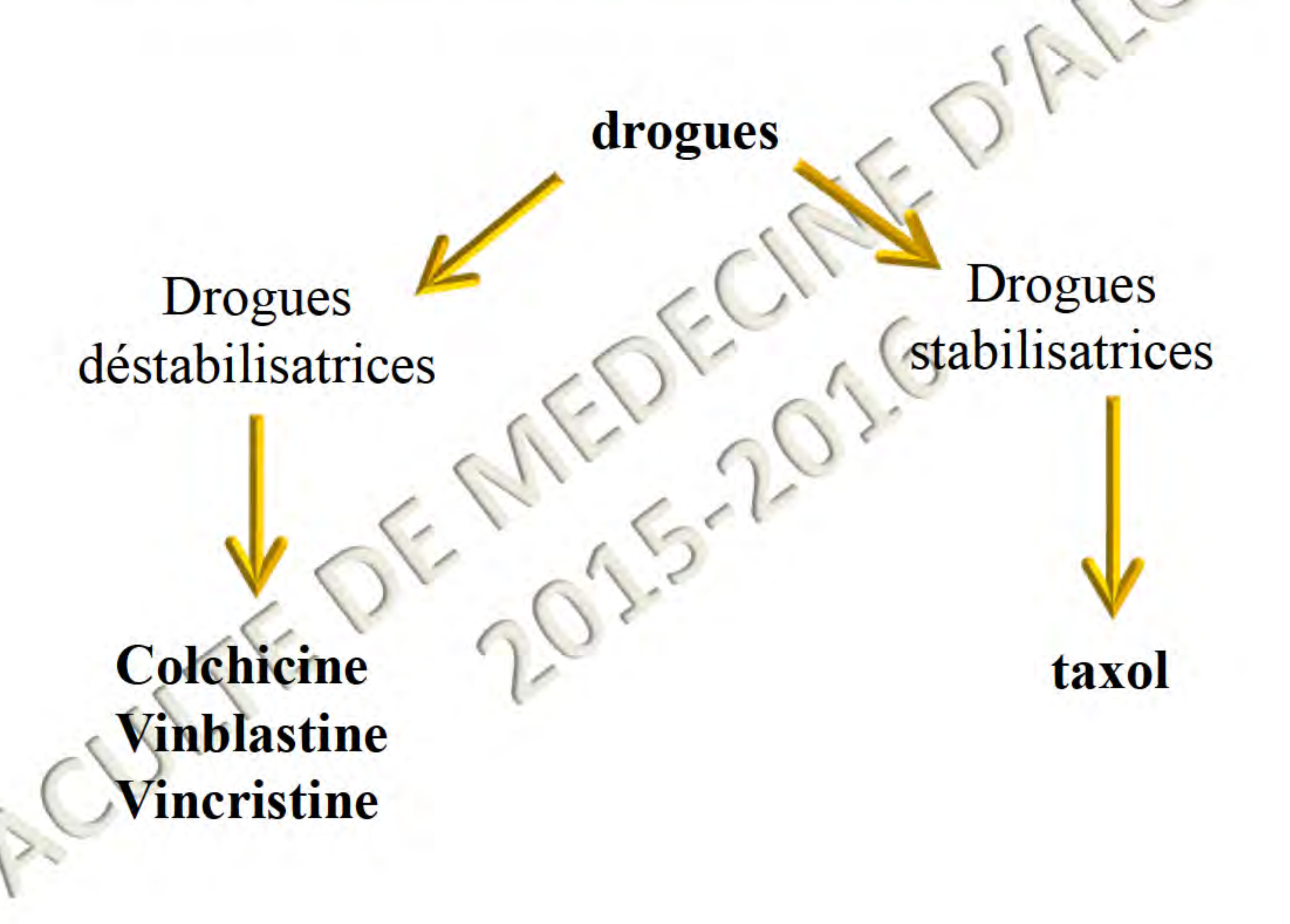
Association à des protéines intrinsèques / protéines associées (MAPs)

Le mouvement effectué par une tête réalise un pas de 8nm, il débute par:
*** l'hydrolyse d'ATP de la tête arrière, libération de la tête,**
*** Echange ADP / ATP**
*** Rotation vers l'avant**
•Liaison au monomère β suivant.



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues

La colchicine : poison extrait de la plante *Colchicum automnale* (colchique)



dérivés utilisés en médecine: Colcemid, Nocadazol

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues



(vinblastine, vincristine, vindésine):

Alcaloïdes de la Vinca
pervenche de Magagascar (plante tropicale
(Inde, Madagascar)

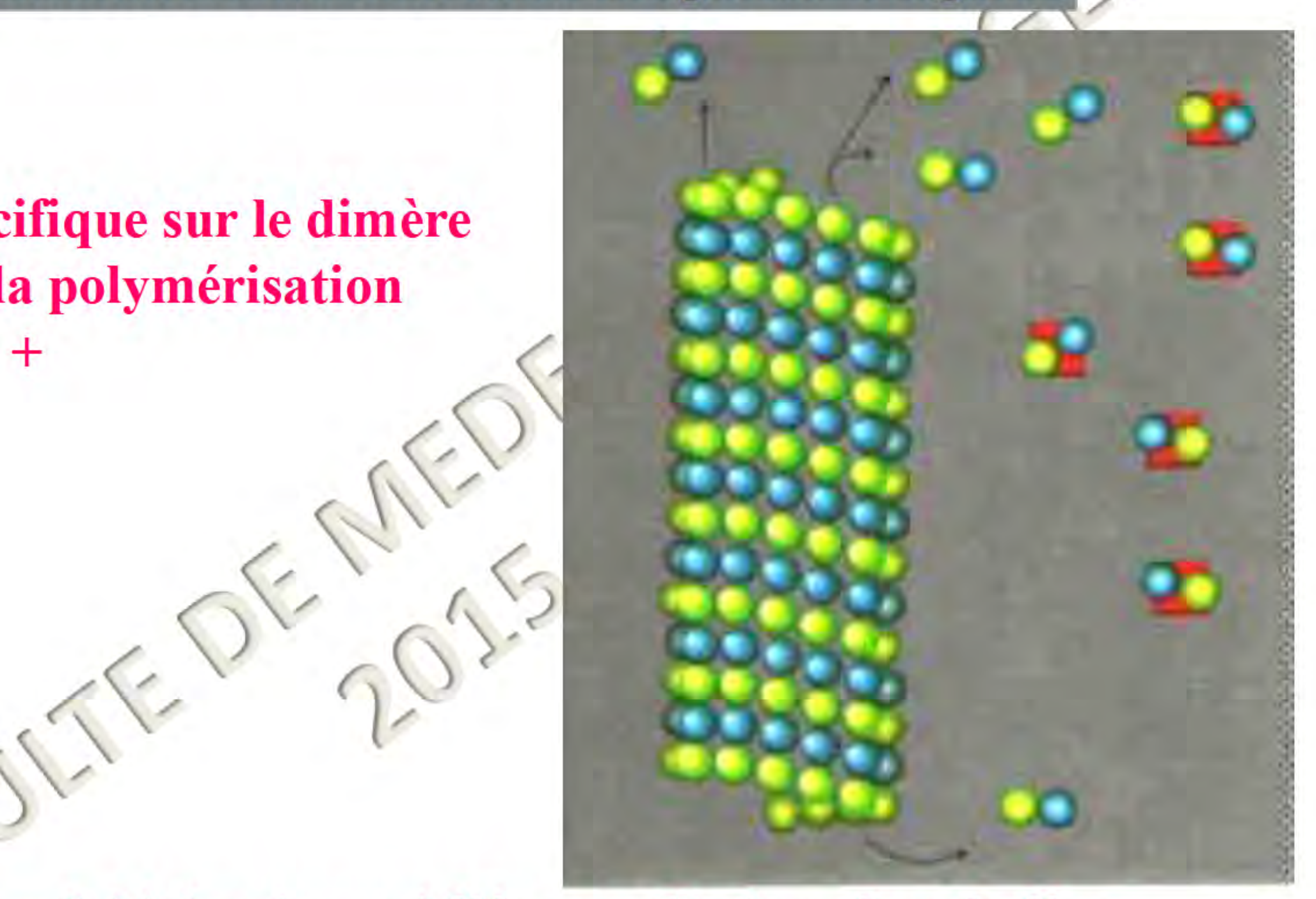


Séquestre les tubulines et cause leur agrégation
=> inhibition de l'élongation

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues

- site spécifique sur le dimère
- bloque la polymérisation extrémité +



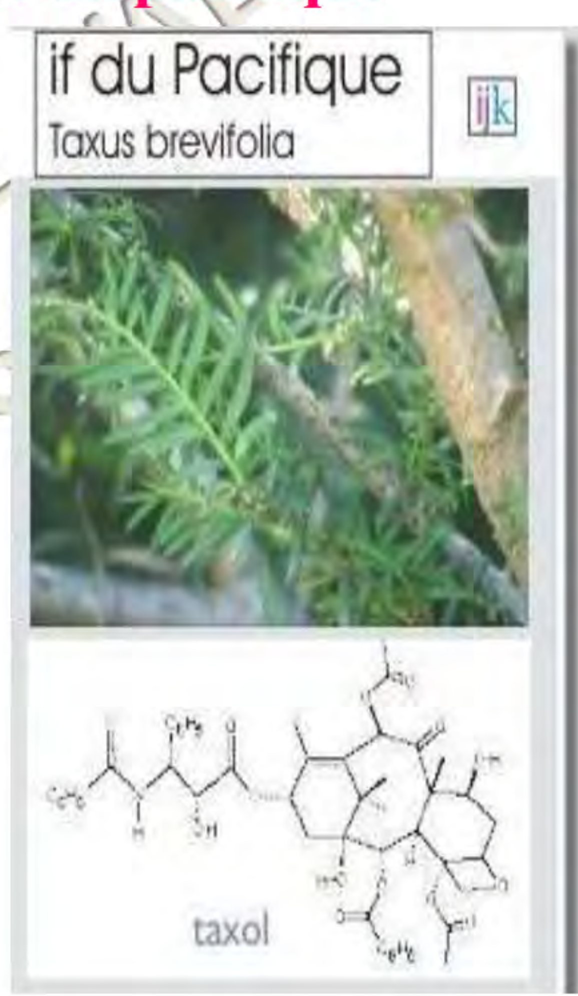
colchicine (rouge) liée aux dimères de tubuline et cause leur agrégation empêchant la polymérisation des MT

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues

Le Taxol : extrait de l'écorce de l'if du pacifique

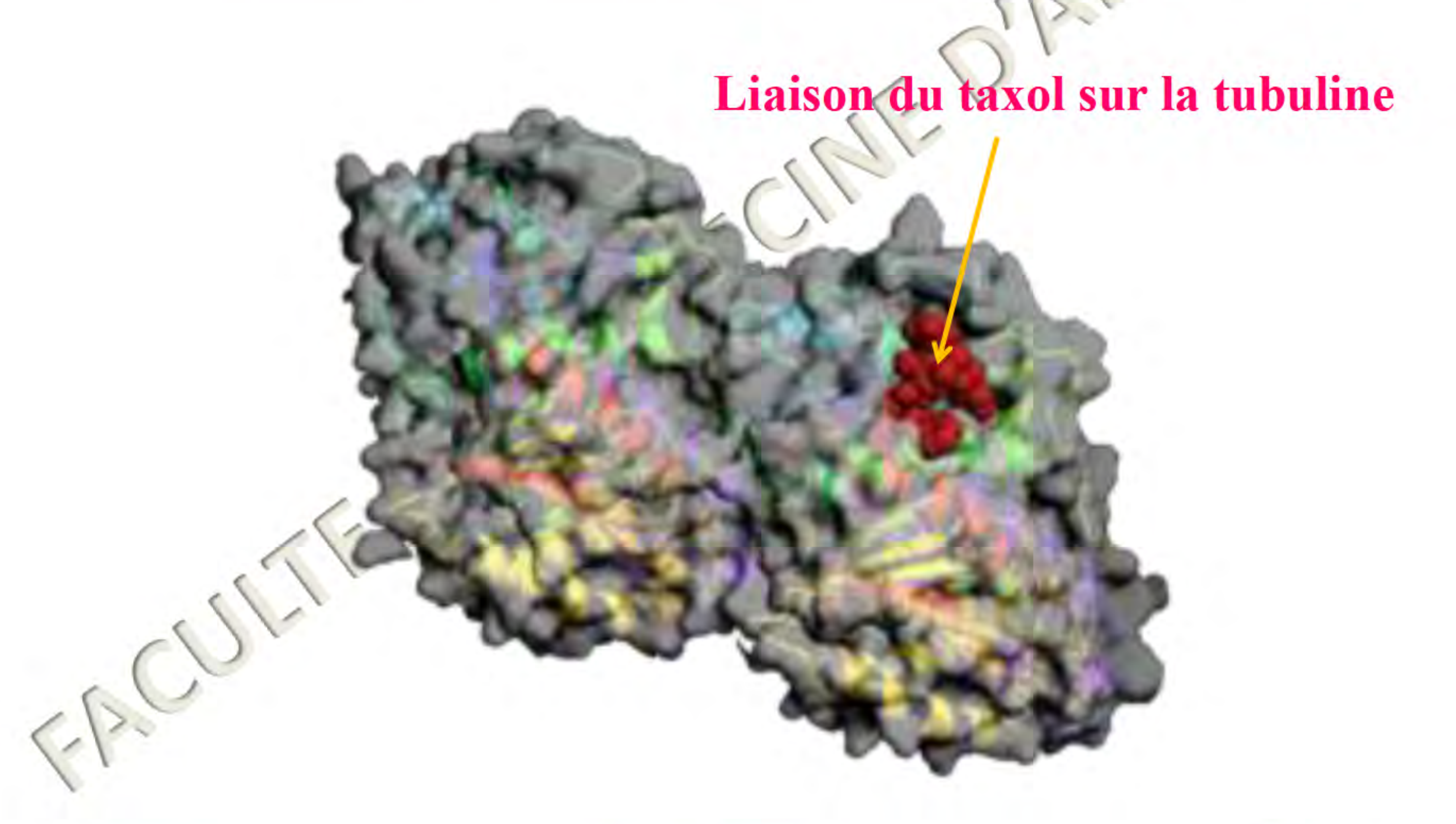




- se lie sur les MT
- cause leur stabilisation
- inhibition de du raccourcissement

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues



Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues

Effet sur les MT des cellules normales

Les cellules des organes ne se reproduisent plus, il n'y a donc plus de renouvellement des cellules ce qui entraîne une mort du sujet assez rapide.

Ces molécules exogènes extraites de plantes perturbent la dynamique des MT

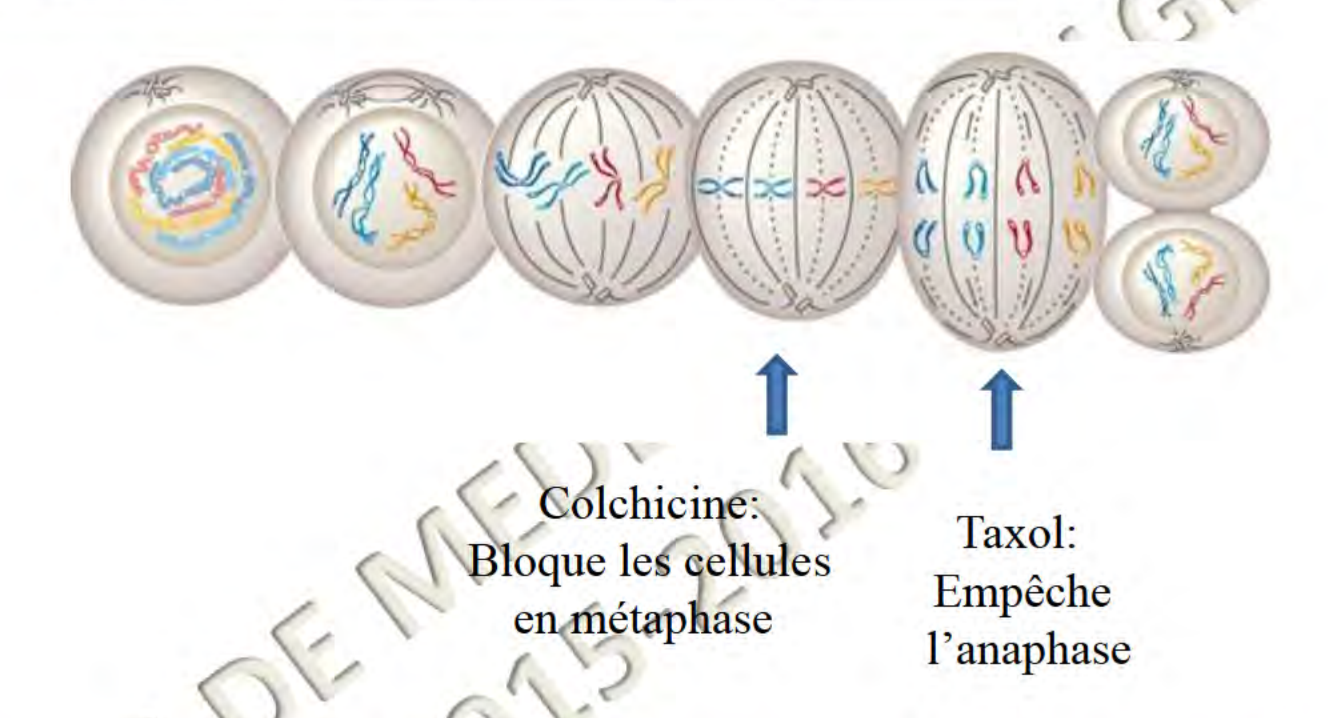
Effet sur les MT des cellules tumorales

la migration des chromosomes étant le résultat de la dynamique des MT, ces drogues exercent une action antimitotique.

Elles sont utilisées comme anti-cancereux

Objectif 5: Donner les principales propriétés des microtubules

Sensibilité à des molécules exogènes: drogues



L'action conjuguées de la Colchicine et du taxol empêche la progression de la mitose ce qui permet de réduire la masse de la tumeur.